СОВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Терней

2



17. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПРОСТЫЕ РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

17.1. ВВЕДЕНИЕ

Карбонильная группа $>C{=}O$ встречается в соединениях двух типов. Если карбонильный атом углерода соединен только с алкильными или арильными группами либо с атомом водорода, соединение является *альдегидом* или *кетоном*.

$$\underset{\text{альдегид}}{R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-H \text{ или } RCHO} \qquad \underset{\text{кетон}}{R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R \text{ или } RC(O)R}$$

Если хотя бы один из атомов, связанных с карбонильным атомом углерода, содержит несвязанную электронную пару, соединение будет *карбоновой кислотой* или ее производным.

$$\underset{\text{карбоновая кислота}}{R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}-H \text{ или } RCO_2H}$$

Некоторые производные карбоновых кислот:

$$\underset{\text{сложный эфир}}{R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}-R} \qquad \underset{\text{ацилгалогенид}}{R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{X}}\!:}$$

$$\underset{\text{амид}}{R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\ddot{N}R_2} \qquad \underset{\text{ангидрид}}{R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R}$$

R = алкил или арил

Рассмотрению альдегидов и кетонов посвящены гл. 17 и 18. В данной главе мы расскажем вам о методах получения и неосложненных реакциях альдегидов и кетонов. В гл. 18 будут рассмотрены более сложные реакции этих карбонильных соединений, а также их спектральные свойства.

При чтении этой главы попробуйте сравнить реакции углерод-кислородной двойной связи с реакциями углерод-углеродной двойной связи. Напомним, что реакции присоединения к алкенам обычно представляют собой атаку π-системы электрофилом, в то время как присоединение к карбонильной группе основано на атаке карбонильного атома углерода нуклеофилом. Карбонильная группа легко атакуется нуклеофильными агентами по двум причинам. Во-первых, эта группа может существовать в двух резонансных формах, одна из которых несет положительный заряд на карбонильном атоме углерода. Во-вторых, электроотрицательность атома кислорода обус-

ловливает постоянную поляризацию карбонильной группы, углеродный атом которой оказывается заряженным положительно.

$$\text{:}\ddot{O}\text{:} = C \leftrightarrow \text{:}\ddot{O}\text{:}^{\ominus} - C^{\oplus} \qquad O^{\delta-} = C^{\delta+}$$

резонансный эффект — постоянная поляризация

На что следует обратить особое внимание при сравнении связей C=C и C=O? *Сходство* между этими связями состоит в том, что их реакционная способность повышается в присутствии катализатора. Электрофильная атака на углерод-углеродную двойную связь нуждается иногда в катализаторе, который обычно повышает концентрацию электрофильного агента.

Общая схема реакции:

$$>C=C< + E^{\oplus} \longrightarrow >\overset{\oplus}{C}-\overset{E}{C}< \xrightarrow{Nu:^{\ominus}} >\overset{Nu}{C}-\overset{E}{C}<$$ **электрофильное присоединение**

Пример:

$$(H_3C)_2C=C(CH_3)_2 + HCl \longrightarrow (H_3C)(H_3C)\overset{H}{C}-\overset{\oplus}{C}(CH_3)_2 \longrightarrow (H_3C)(H_3C)\overset{H}{C}-\overset{Cl}{C}(CH_3)_2$$

Нуклеофильное присоединение к карбонильной группе ускоряется в результате образования координационной связи между кислотой Льюиса и карбонильным атомом кислорода. В этом процессе роль катализатора сводится к увеличению положительного заряда на карбонильном атоме углерода, что делает его более чувствительным к атаке нуклеофила. Вместе с тем между реакциями присоединения к связям C=C и к связям C=O существует резкое *различие*. Для реакций присоединения к связям C=O характерна большая обратимость, в результате чего регенерируется карбонильная группа. Многие реакции этого типа можно рассматривать как истинные равновесия.

Общая схема реакции:

$$Nu:^{\ominus}\ >C=O \rightleftharpoons Nu-\overset{|}{C}-O^{\ominus} \underset{}{\overset{E^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} Nu-\overset{|}{C}-O-E$$ **нуклеофильное присоединение**

Пример:

$$N{\equiv}C:^{\ominus} + (H_3C)_2C=O \rightleftharpoons NC-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-O^{\ominus} \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} NC-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-OH$$

В гл. 10 мы ввели термин «присоединение — отщепление» для того, чтобы описать механизм превращения сложного эфира в кетон под действием реактива Гриньяра (разд. 10.4).

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R + R'MgX \longrightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R' + ROMgX$$ **механизм: присоединение — отщепление**

В настоящей главе мы вновь прибегнем к этому термину для обозначения некоторых реакций альдегидов и кетонов, например:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R + NH_3 \rightleftharpoons R-\overset{NH}{\overset{\|}{C}}-R + H_2O$$ **механизм: присоединение — отщепление**

1. Объясните, почему ацетон $CH_3C(O)CH_3$ смешивается с водой во всех отношениях, а пропен — нет.

17.2. НОМЕНКЛАТУРА

При наименовании альдегидов по системе IUPAC за основу выбирают наиболее длинную цепь атомов углерода, включающую альдегидную группу —CHO, и прибавляют к ее названию окончание «*аль*». Альдегидному атому углерода, т. е. $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$ приписывают номер 1(C1). Кетоны называют также, но только окончанием в данном случае будет «*он*».

Поскольку кетонный атом углерода ($R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R$) не может быть концевым, он никогда не будет C1; ему приписывают наименьший возможный номер. Ниже приведено несколько примеров, которые помогут вам лучше усвоить эту номенклатуру.

Альдегиды

$H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$ метаналь

CH_3CHO этаналь

$CH_3CHBrCHO$ 2-бромпропаналь

$BrCH_2CH_2CHO$ 3-бромпропаналь

$C_6H_5-C(CH_3)(C_6H_5)-CHO$ 2,2-дифенилпропаналь

$C_6H_{11}-CHO$ циклогексилметаналь

$H_3C-HC=CH-CHO$ 2-бутеналь

Кетоны

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$ пропанон

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_2CH_3$ 2-пентанон

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH=CH_2$ 4-пентен-2-он

1,3-циклобутандион

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$ 2,3-бутандион

Некоторые способы наименования альдегидов подчеркивают их связь с карбоновыми кислотами: корнем служит название карбоновой кислоты, к которому добавляется слово «альдегид»; иногда группу —CHO называют просто *карбоксальдегидом*.

$H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$ муравьиная кислота

$H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$ формальдегид

$C_6H_5-CH_2CH_2-CO_2H$ β-фенилпропионовая кислота

$C_6H_5-CH_2CH_2-CHO$ β-фенилпропионовый альдегид (но не 2-фенилпропионовый альдегид)

$C_6H_{11}-CO_2H$ циклогексанкарбоновая кислота

$C_6H_{11}-CHO$ циклогексанкарбоксальдегид

$C_6H_5-CH=CHCO_2H$ коричная кислота

$C_6H_5-CH=CHCHO$ коричный альдегид

Приставка «формил» также указывает на присутствие группы $-CHO$.

$HO_3S-C_6H_4-CHO$ 4-формилбензолсульфокислота

Некоторые карбонильные соединения имеют тривиальные названия, например:

$CH_2=CH-CHO$ акролеин

Cl_3C-CHO хлораль

Помимо номенклатуры IUPAC, кетоны можно называть как производные гипотетического соединения —«кетона», например:

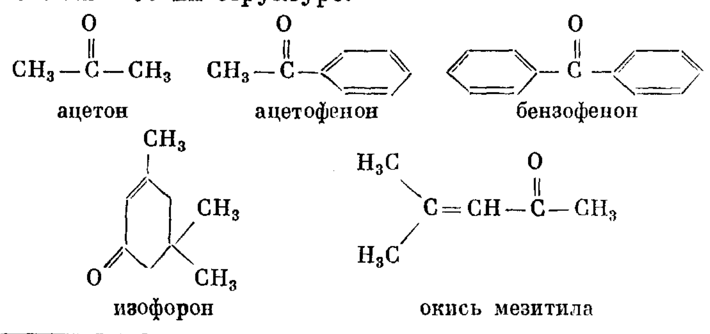
$CH_3-C(=O)-CH_3$ диметилкетон

$CH_3-C(=O)-C_6H_5$ метилфенилкетон

$CH_3-C(=O)-CH_2CH_3$ метилэтилкетон

$CH_3-C(=O)-CH=CH_2$ метилвинилкетон

Названия некоторых широко распространенных кетонов не дают никакого представления об их структуре.



---

2. Приведите альтернативные названия следующих соединений:

а) этаналь
б) акролеин
в) коричный альдегид
г) трихлорацетальдегид
д) ацетон
е) метилэтилкетон
ж) окись мезитила

17.3. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Некоторые методы синтеза альдегидов и кетонов уже были рассмотрены в предыдущих главах, и сейчас мы не будем на них останавливаться. Тем не менее советуем вам посмотреть наиболее важные реакции, если вы их забыли (рис. 17-1).

Здесь мы приведем еще несколько методов получения альдегидов

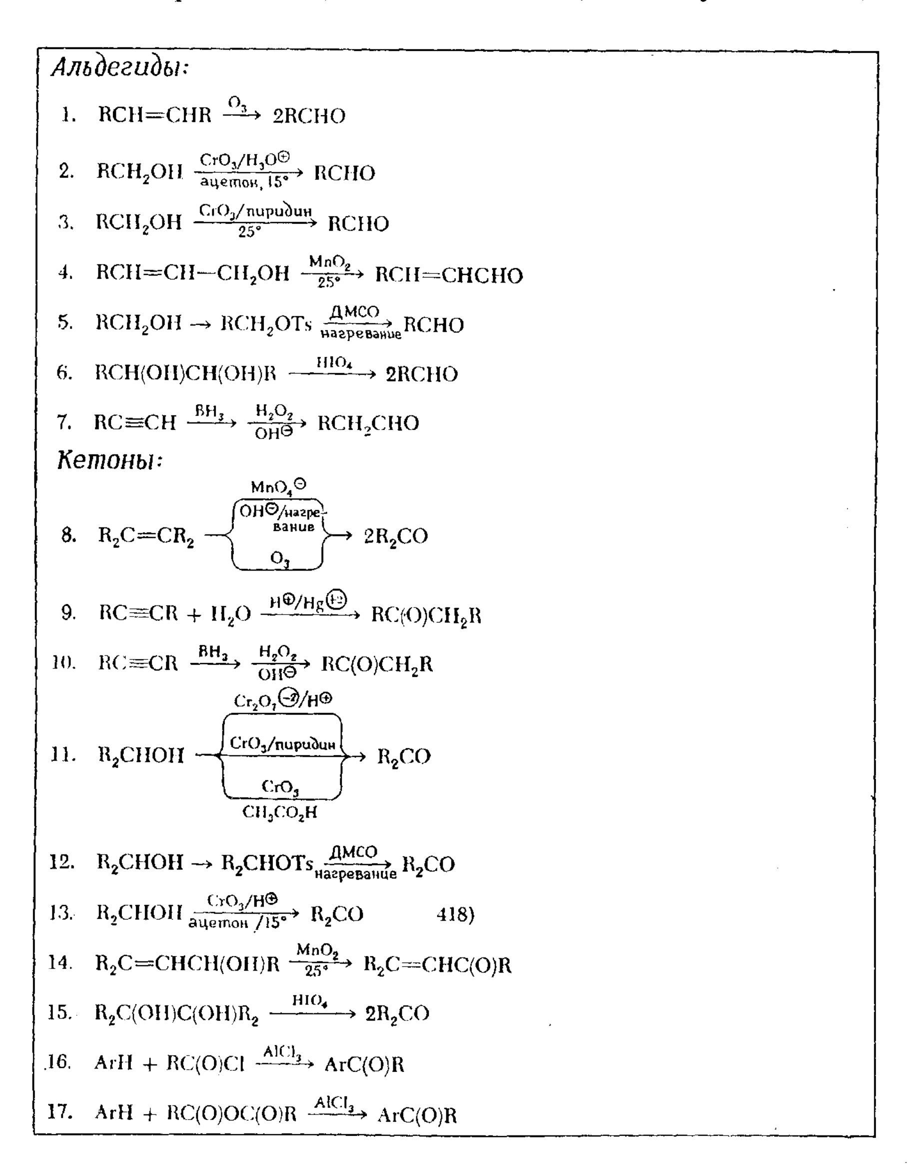


Рис. 17-1. Синтез альдегидов и кетонов.

Эти реакции уже были рассмотрены в предыдущих главах. R — алкильная или арильная группа. Реакции 16 и 17 представляют собой электрофильное ароматическое замещение, где ArH — ароматический углеводород [реакции ацилирования Фриделя — Крафтса при помощи галогенангидридов (16) и ангидридов кислот (17)]. Нетипичные реакции не приводятся.

и кетонов. Большое число различных синтезов этих соединений отражает их важную роль в химии.

ОКИСЛЕНИЕ МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. Под действием смеси оксида хрома и уксусного ангидрида метильные группы ароматических соединений окисляются в альдегидные. Дальнейшему окислению препятствует образование *гем*-диацетата, который затем гидролизуется до альдегида. Выход редко превышает 50%.

Общая схема реакции:

$$Ar-CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{CrO_3/(CH_3CO)_2O} Ar-C(H)(OC(O)CH_3)-OC(O)CH_3 \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O} Ar-C(H)=O$$

Пример:

$$\text{п-}CH_3C_6H_4CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{CrO_3/(CH_3CO)_2O} \text{п-}(AcO)_2CHC_6H_4CH(OAc)_2 \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O} \text{п-}OHCC_6H_4CHO$$

$OAc = -O-C(=O)-CH_3$ *гем*-диацетат   терефталевый альдегид (50%)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ. Одним из лучших методов получения различных альдегидов является восстановление хлорангидридов кислот RC(O)Cl три-*трет*-бутоксиалюмогидридом лития при —78 °С. Специфический восстановитель и низкая температура исключают дальнейшее восстановление альдегида до спирта.

Общая схема реакции:

$$R-C(=O)-Cl + LiAlH[O-\textit{трет}\text{-}C(CH_3)_3]_3 \xrightarrow[\text{диглим}]{-78\ ^\circ C} R-C(=O)-H$$

три-*трет*-бутоксиалюмогидрид лития

Пример:

$$\text{п-}ClOCC_6H_4COCl + LiAlH[O-\textit{трет}\text{-}C(CH_3)_3]_3 \xrightarrow[\text{диглим}]{-78\ ^\circ C} \text{п-}OHCC_6H_4CHO \quad (77\%)$$

Восстановитель получают при взаимодействии 1 моля алюмогидрида лития с 3 молями *трет*-бутилового спирта:

$$LiAlH_4 + 3(CH_3)_3COH \rightarrow LiAlH[OC(CH_3)_3]_3 + 3H_2\uparrow$$

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРИЛОВ. Нитрилами называются соединения, содержащие функциональную группу —C≡N. Нитрилы можно восстанавливать в альдегиды с хорошими выходами. Восстановление осуществляют добавлением к нитрилу раствора 1 экв алюмогидрида лития в тетрагидрофуране и разложением реакционной смеси под действием разбавленной кислоты. Соответствующий альдегид можно получить с выходом до 90%.

Общая схема реакции:

$$R-CN \xrightarrow[\text{ТГФ}, <0°C]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R-C(=O)H$$

Пример:

$$\text{циклопропилцианид} \xrightarrow[\text{ТГФ}, -50°]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \text{циклопропанкарбоксальдегид (70\%)}$$

циклопропилцианид (▷—CN) → ▷—CHO циклопропанкарбоксальдегид (70%)

$LiAlH_4$ добавляют к циклопропилцианиду

Первая стадия этого синтеза альдегидов представляет собой восстановление связи C≡N до связи C=N:

$$R-C{\equiv}N + LiAlH_4 \rightarrow RCH{=}N-Li + AlH_3$$

Под действием разбавленной кислоты этот промежуточный продукт превращается в альдегид. Реакции, приведенные ниже, представляют собой стадии гидролиза. Собственно восстановление происходит до добавления воды.

$$RCH{=}N-Li + H_2O \rightarrow RCH{=}NH + LiOH$$

$$RHC{=}NH \xrightarrow{H^{\oplus}} \left[RHC{=}\overset{\oplus}{N}H_2 \longleftrightarrow RH\overset{\oplus}{C}-NH_2\right]$$

$$RHC{=}\overset{\oplus}{N}H_2 + H_2O \longrightarrow H-C(R)(\overset{\oplus}{O}H_2)-NH_2 \rightleftarrows H-C(R)(OH)-\overset{\oplus}{N}H_3$$

$$H-C(R)(OH)-\overset{\oplus}{N}H_3 \;(+H_2O) \longrightarrow RHC{=}O + NH_3 + H_3O^{\oplus}$$

альдегид

$$NH_3 + H_3O^{\oplus} \rightarrow NH_4^{\oplus} + H_2O$$

Большую роль играет порядок добавления реактивов: если нитрил *добавлять* к алюмогидриду лития, восстановление идет дальше и основным продуктом оказывается амин [$R-NH_2$].

$$\text{▷}-C{\equiv}N \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} \text{▷}-CH_2NH_2$$

нитрил → циклопропилметиламин

нитрил добавляют к $LiAlH_4$

Эта реакция восстановления нитрила идет до образования амина, потому что ее начальная фаза протекает при избытке восстановителя. При другой последовательности добавления реагентов, когда конечным продуктом является *альдегид*, нитрил никогда не взаимодействует с большим избытком восстановителя, поскольку последний добавляют к раствору нитрила.

Восстановление нитрилов гидридами позволяет получать альдегиды с более высоким выходом, если вместо алюмогидрида лития взять триэтоксиалюмогидрид лития. Использование этого дезактивированного восстанови-

теля предотвращает дальнейшее восстановление.

$$CH_3(CH_2)_4CN \xrightarrow[\text{б) } H_3O^{\oplus}]{\text{а) } LiAlH(OC_2H_5)_3} CH_3(CH_2)_4CHO$$

капронитрил — капроновый альдегид

---

3. Предложите синтез триэтоксиалюмогидрида лития, исходя из алюмогидрида лития и используя любые другие необходимые реагенты.

4. Напишите реакции синтеза перечисленных ниже соединений, исходя из толуола.

а) бензальдегид
б) *п*-толуиловый альдегид (*п*-$CH_3C_6H_4CHO$)
в) *п*-толилкарбинол
г) *п*-толилфенилкарбинол
д) *п*-ксилол
е) терефталевый альдегид
ж) бромистый бензил

ПРИСОЕДИНЕНИЕ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЯРА К НИТРИЛАМ. Реактивы Гриньяра присоединяются по тройной связи группы C≡N, давая соль кетимина, которая выпадает из эфира при низкой температуре, например —60 °C. После осаждения соли добавляют воду и получают с довольно хорошим выходом кетон.

Общая схема реакции:

$$\underset{\text{нитрил}}{R-C\equiv N} + R'MgX \rightarrow \underset{\text{соль кетимина}}{RR'C=\overset{\ominus}{N}\overset{\oplus}{M}gX} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{кетон}}{RR'C=O}$$

Примеры:

$$\underset{\text{бензонитрил}}{C_6H_5-C\equiv N} + CH_3CH_2MgBr \xrightarrow[-60\ °C]{\text{эфир}} \underset{\text{соль кетимина}}{(C_6H_5)(CH_3CH_2)C=\overset{\ominus}{N}\overset{\oplus}{M}gBr} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{этилфенилкетон}}{H_5C_6-C(=O)-CH_2CH_3}$$

$$o\text{-}BrC_6H_4CN + CH_3MgBr \xrightarrow[-60\ °C]{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} \underset{o\text{-бромацетофенон}}{o\text{-}BrC_6H_4-C(=O)-CH_3} \quad (80\%)$$

---

5. Назовите продукты, которые образуются в результате приведенных ниже реакций, протекающих обычным образом.

а) $CH_3MgCl + C_6H_5CN$
б) *п*-$NCC_6H_4CN + CH_3MgCl$ (2 моля)
в) $CH_3CN + LiAlH_4$ (избыток)
г) CH_3CN (избыток) $+ LiAlH_4$
д) *п*-$CH_2{=}CHC_6H_4CN + C_6H_5MgBr$
е) CH_3MgCl (избыток) $+ C_6H_5C(O)OCH_3$

6. При взаимодействии пропионитрила CH_3CH_2CN с этилмагнийиодидом этан можно обнаружить *прежде*, чем к реакционной смеси будет добавлена вода. Если вместо воды взять D_2O, одним из продуктов будет CH_3CHDCN. а) Чем это объясняется? б) Поскольку пропан не реагирует с этилмагнийиодидом, какие заключения можно сделать относительно группы CN? в) Докажите ваши выводы.

ПЕРЕГРУППИРОВКА *ВИЦ*-ДИОЛОВ — ПИНАКОЛИНОВАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА. В кислых растворах 1,2-диолы, содержащие группу —CH_2OH, превращаются в альдегиды.

Общая схема реакции:

$$R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-H \xrightarrow[-H_2O]{H^{\oplus}} R-\underset{H}{\overset{R}{C}}-C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}$$

Реакция начинается с протонирования спирта. Отщепление воды приводит к образованию более устойчивого из двух возможных катионов

$$R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-H \xrightarrow{H^{\oplus}} R-\underset{\oplus OH_2}{\overset{R}{C}}-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-H \xrightarrow{-H_2O} R-\underset{\oplus}{\overset{R}{C}}-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-H$$

третичный катион

$$R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-H \xrightarrow{H^{\oplus}} R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{\underset{\oplus}{OH_2}}{\overset{H}{C}}-H \xrightarrow[-H_2O]{\text{не происходит}} R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{\oplus}{\overset{H}{C}}-H$$

первичный катион

Третичный катион претерпевает затем 1,2-гидридный сдвиг с образованием после отщепления протона альдегида.

$$R-\underset{\oplus}{\overset{R}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-OH \rightarrow R-\underset{H}{\overset{R}{C}}-\underset{\oplus}{\overset{H}{C}}=O-H \xrightarrow{-H^{\oplus}} R-\underset{H}{\overset{R}{C}}-C\begin{smallmatrix}\nearrow H\\ \searrow O\end{smallmatrix}$$

третичный катион — протонированный альдегид — альдегид

Этим методом получают в промышленных масштабах изомасляный альдегид.

$$(CH_3)_2C=CH_2 \xrightarrow{[O]} CH_3-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-H \xrightarrow[-H_2O]{H^{\oplus}} CH_3-\underset{\oplus}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-H$$

изобутилен

$$\downarrow$$

$$(CH_3)_2CHCHO \xleftarrow{-H^{\oplus}} CH_3-\underset{H}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{C}\begin{smallmatrix}\nearrow H\\ \searrow O-H\end{smallmatrix}$$

изомасляный альдегид

Если *виц*-диол не относится к первичным спиртам, в результате перегруппировки возникает кетон. Классическим примером может служить превращение 2,3-диметил-2,3-бутандиола в 3,3-диметил-2-бутанон. Поскольку исходное соединение и продукт реакции являются соответственно *пинаконом* и *пинаколином*, такие реакции известны также под названием пинакон-

пинаколиновой или просто пинаколиновой перегруппировки.

$$CH_3-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3-\underset{\overset{\oplus}{O}H_2}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 \xrightarrow{-H_2O} CH_3-\underset{\oplus}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3$$

пинакон

$$\downarrow$$

$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xleftarrow{-H^{\oplus}} CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{C}(CH_3)-\ddot{O}-H$$

пинаколин

Пинакон $R_2C(OH)C(OH)R_2$ получают обычно бимолекулярным восстановлением кетона амальгамой магния ($Mg \cdot Hg$).

Суммарная реакция:

$$2R_2CO \xrightarrow[C_6H_6,\ \text{нагревание}]{Mg \cdot Hg} \xrightarrow{H_2O} R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-R$$

Механизм:

$$R_2C{=}O \xrightarrow[a]{Mg \cdot Hg} \left[R_2\dot{C}-O-\dot{M}g\right] \xrightarrow{R_2CO} R_2\dot{C}-O-Mg-O-\dot{C}R_2 \xrightarrow{\text{димеризация}}$$

$$\longrightarrow R-\underset{R}{\overset{O}{C}}-\underset{R}{\overset{O}{C}}-R \ (\text{O}-Mg-\text{O цикл}) \xrightarrow{H_2O} R-\underset{R}{\overset{OH}{C}}-\underset{R}{\overset{OH}{C}}-R$$

Как видно из приведенного выше механизма реакции, магний отдает электрон карбонильной группе, образуя радикал (реакция *а*). Два таких радикала, связанных с одним и тем же атомом магния (так как Mg двухвалентен и может служить донором двух электронов), циклизуются путем радикальной димеризации, давая пинакон.

---

7. Будет ли продукт приведенной ниже реакции оптически активным? Объясните ваш ответ.

$$(+)\text{-}C_6H_5-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-OH \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_5-\underset{H}{\overset{CH_3}{C}}-C\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}}$$

8. В результате восстановления 2-бутанона магнием и последующего гидролиза получаются два изомерных гликоля. Какова их структура?

ПОЛУЧЕНИЕ ДИАЛКИЛКЕТОНОВ ИЗ ТРИАЛКИЛБОРАНОВ. При окислении продукта взаимодействия между триалкилборанами и монооксидом углерода образуются триалкилкарбинолы (разд. 10.4). Если добавлять монооксид углерода в присутствии воды, реакция приводит к диалкилкето-

ну. Это хороший метод получения симметричных кетонов. С его помощью можно синтезировать дициклопентилкетон из циклопентена с выходом 90%.

Общая схема реакции:

$$\gt C{=}C\lt \xrightarrow{BH_3} \left(H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}\right)_3 B \xrightarrow{CO/H_2O} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} \left(H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}\right)_2 C{=}O$$

Примеры:

$$\text{циклопентен} \xrightarrow{BH_3} (C_5H_9)_3B \xrightarrow[100^\circ]{CO/H_2O} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} (C_5H_9)_2C{=}O + C_5H_9-OH$$

(90%)

$$CH_3-CH{=}CH-CH_3 \xrightarrow{BH_3} \xrightarrow[100^\circ]{CO/H_2O} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} \left(CH_3-CH_2-\overset{H}{\underset{CH_3}{C}}-\right)_2 C{=}O$$

17.4. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

ГИДРАТАЦИЯ. Большинство карбонильных соединений, содержащих меньше шести атомов углерода, растворяется до некоторой степени в воде. Это вызвано в основном образованием водородных связей между карбонильным атомом кислорода и водородными атомами воды. Ацетон, например, смешивается с водой в любых отношениях.

$$(CH_3)_2C{=}O \cdots (H-O-H)_2$$

ацетон смешивается с водой в любых отношениях

Некоторые карбонильные соединения взаимодействуют с водой, давая *гем*-диолы.

$$\gt C{=}O + H_2O \rightleftarrows -\overset{|}{\underset{OH}{C}}-OH$$

гем-диол

Равновесие между карбонильным соединением и водой, с одной стороны, и гидратом (т. е. *гем*-диолом) — с другой, контролируется стерическими и электронными факторами. Например, углеродный атом трихлорметильной группы $-CCl_3$ несет положительный заряд вследствие электроноакцепторного влияния трех связанных с ним атомов хлора. Если трихлорметильная группа связана с карбонилом, то вследствие ее индуктивного эффекта положительный заряд будет размещаться рядом с карбонильным атомом углерода, который уже имеет некоторый положительный заряд. Это приводит к увеличению энергии системы и дестабилизации разделения зарядов, присущего

карбонильной группе.

$$\mathrm{Cl{\leftarrow}C(\uparrow Cl)(\downarrow Cl)} \qquad \mathrm{>C^{\delta+}{=}O^{\delta-}} \qquad \mathrm{>C^{\delta+}({=}O^{\delta-}){-}CCl_3^{\delta+}}$$

углерод CCl_3 и C=O-группы положителен

увеличение энергии системы за счет соседнего положительного заряда

Энергию системы можно понизить, уменьшив положительный заряд на карбонильном атоме углерода, например, разрушив карбонильную группу. Это и происходит при растворении трихлорацетальдегида (называемого также *хлоралем*) в воде. В этом случае «разрушение» карбонильной группы означает превращение ее в *гем*-диол.

$$\mathrm{Cl_3C{-}C^{\delta+}H{=}O^{\delta-} + H_2O \rightleftarrows Cl_3C{-}CH(OH)_2}$$

хлораль хлоральгидрат

Хлоральгидрат применяется в медицине как успокаивающее и снотворное средство, а также в ветеринарии для анестезии крупных животных, например лошадей и свиней.

Алкильные группы стабилизируют положительно заряженные центры, с которыми они соединены. В формальдегиде (CH_2O) нет таких групп, связанных с карбонилом, что приводит к его дестабилизации по сравнению с другими альдегидами. Вот почему в водном растворе формальдегид находится только в виде гидрата. 40%-ный раствор формальдегида в воде, обычно называемый формалином, используют для хранения биологических препаратов

$$\mathrm{H{-}C({=}O){-}H + HOH \rightleftarrows H{-}C(OH)_2{-}H}$$

формальдегид раствор формалина

Хотя многие карбонильные соединения легко образуют гидраты, *эти гидраты, как правило, неустойчивы по сравнению с соответствующими альдегидами или кетонами* (табл. 17-1). Напротив, гидратация алкенов идет

Таблица 17.1

Устойчивость гидратов карбонильных соединений

Карбонильное соединение	Содержание гидрата при pH 7, %	Карбонильное соединение	Содержание гидрата при pH 7, %
H_2CO	100	$(CF_3)_2CO$	100
CH_3CHO	58	CCl_3CHO	100
$(CH_3)_2CO$	Очень мало	C_6H_5CHO	Очень мало

очень медленно в отсутствие катализатора, но ее продукт (спирт) *не подвергается* спонтанной дегидратации, регенерирующей исходное соединение. Это объясняется отчасти экзотермичностью гидратации алкенов и эндотер-

мичностью гидратации карбонильных соединений.

$$H_2O + \rangle C{=}O \underset{\text{быстрее}}{\overset{\text{быстро}}{\rightleftarrows}} HO{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}OH \quad \text{приблизительно } -5 \text{ ккал/моль}$$

$$H_2O + \rangle C = C\langle \underset{\text{медленнее}}{\overset{\text{медленно}}{\rightleftarrows}} H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}OH \quad \text{приблизительно } +15 \text{ ккал/моль}$$

Если скорость дегидратации *гем*-диола превышает скорость гидратации соответствующего карбонильного соединения, равновесие окажется сдвинутым в сторону последнего. Действительно, константу равновесия

Рис. 17-2. Механизм катализируемого кислотами и основаниями включения ^{18}O в карбонильные соединения. O обозначает ^{16}O, а ● — ^{18}O.

$K_{равн}$ можно выразить через отношение между константами скорости прямой и обратной реакции, т. е. k_1/k_{-1}. Следовательно, *гем*-диол нельзя обнаружить не потому, что он совсем не образуется: просто он разрушается быстрее, чем возникает. Доказательством образования *гем*-диола является включение ^{18}O в карбонильную группу альдегида или кетона, растворенного в $H_2^{18}O$.

$$\underset{H}{\overset{H_3C}{\rangle}}C = O + H_2{}^{18}O \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} \underset{H\ \ {}^{18}OH}{\overset{H_3C\ \ OH}{C}} \rightleftarrows \underset{H}{\overset{H_3C}{\rangle}}C = {}^{18}O + H_2O$$

$$K_{равн.} = \frac{[CH_3CH(OH)_2]}{[CH_3CHO][H_2O]} = \frac{k_1}{k_{-1}}$$

Включение ^{18}O в карбонильные группы альдегидов и кетонов катализируется кислотами и основаниями. Механизмы этих процессов показаны на рис. 17-2.

---

9. Пользуясь механизмом, данным на рис. 17-2 в качестве модели, напишите механизмы реакций кислотного гидролиза перечисленных ниже альдиминов и кетиминов, в результате которых образуются соответственно альдегиды и кетоны.

$$\underset{\text{альдимин}}{RCH{=}NH} + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} RCHO + NH_4^{\oplus}$$

$$\underset{\text{N-замещенный альдимин}}{RCH{=}NR'} + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} RCHO + R'NH_3^{\oplus}$$

$$\underset{\text{кетимин}}{R_2C{=}NH} + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} R_2CO + NH_4^{\oplus}$$

$$R_2C{=}NR' + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} R_2CO + R'NH_3^{\oplus}$$

N-замещенный кетимин

ПРИСОЕДИНЕНИЕ СПИРТОВ. Если H—OH (вода) присоединяется *по карбонильной группе, то может ли к этой группе также присоединиться H—OR (спирт)*? Да! Спирты реагируют с карбонильными соединениями, давая аддукты, которые содержат один или два алкоксильных остатка (—OR): соответственно *полуацетали* и *ацетали* в случае альдегидов или *полукетали* и *кетали* в случае кетонов. (Нередко кетали также называют ацеталями в силу их сходства.)

$$\underset{\text{альдегид}}{R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}H} + \underset{\text{спирт}}{R'OH} \rightleftharpoons \underset{\text{полуацеталь}}{R{-}\underset{OR'}{\overset{OH}{C}}{-}H} \underset{\longleftarrow}{\xrightarrow{R'OH}} \underset{\text{ацеталь}}{R{-}\underset{OR'}{\overset{OR'}{C}}{-}H} + H_2O$$

$$\underset{\text{кетон}}{R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}R} + \underset{\text{спирт}}{R'OH} \rightleftharpoons \underset{\text{полукеталь}}{R{-}\underset{R}{\overset{OH}{C}}{-}OR'} \underset{\longleftarrow}{\xrightarrow{R'OH}} \underset{\text{кеталь}}{R{-}\underset{R}{\overset{OR'}{C}}{-}OR'} + H_2O$$

Образование полуацеталей, как и гидратация, катализируется кислотами или основаниями

Кислотный катализ:

$$R{-}\overset{\overset{:O:}{\|}}{C}{-}H \underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} R{-}\overset{\overset{\oplus\ddot{O}H}{\|}}{C}{-}H \leftrightarrow R{-}\overset{\overset{:\ddot{O}H}{|}}{\underset{\oplus}{C}}{-}H$$

$$R{-}\overset{\overset{:\ddot{O}H}{|}}{\underset{\oplus}{C}}{-}H + R'\ddot{O}H \rightleftharpoons R{-}\overset{\overset{:\ddot{O}H}{|}}{\underset{R'{-}\underset{\oplus}{\ddot{O}}{-}H}{C}}{-}H \rightleftharpoons R{-}\underset{OR'}{\overset{OH}{C}}{-}H + H^{\oplus}$$

Основной катализ:

$$R'OH + B: \rightleftharpoons R'O:^{\ominus} + \overset{\oplus}{B}H$$

$$R{-}\overset{\overset{:O:}{\|}}{C}{-}H + R'\ddot{O}:^{\ominus} \rightleftharpoons R{-}\underset{:\ddot{O}R}{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{C}}{-}H$$

$$R{-}\underset{:\ddot{O}R'}{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{C}}{-}H + \overset{\oplus}{B}H \rightleftharpoons R{-}\underset{:\ddot{O}R'}{\overset{:\ddot{O}H}{C}}{-}H + B:$$

В то время как образование полуацеталей могут катализировать и кислоты и основания, *превращение альдегида или полуацеталя в ацеталь катализируется только кислотами.*

$$\underset{\text{альдегид}}{R{-}C\overset{\nearrow O}{\searrow H}} + 2R'OH \underset{\longleftarrow}{\xrightarrow{H^{\oplus}}} \underset{\text{ацеталь}}{R{-}\underset{OR'}{\overset{H}{C}}{-}OR'} + H_2O$$

$$\underset{\text{полуацеталь}}{R-\underset{OR'}{\overset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H} + R'OH \underset{\longleftarrow}{\overset{H^{\oplus}}{\longrightarrow}} \underset{\text{ацеталь}}{R-\underset{OR'}{\overset{OR'}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H} + H_2O$$

Механизм катализируемого кислотой превращения полуацеталя в ацеталь приведен ниже:

$$\underset{\text{полуацеталь}}{R-\underset{OR'}{\overset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H} + H^{\oplus} \rightleftarrows R-\underset{OR'}{\overset{\overset{\oplus}{O}H_2}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H \underset{\longleftarrow}{\overset{-H_2O}{\longrightarrow}} R-\underset{OR'}{\overset{\oplus}{\underset{|}{C}}}-H \longleftrightarrow R-\underset{\overset{\oplus}{O}R}{\overset{}{\underset{\|}{C}}}-H$$

$$\uparrow\downarrow R'OH$$

$$H^{\oplus} + \underset{\text{ацеталь}}{R-\underset{OR'}{\overset{OR'}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H} \rightleftarrows R-\underset{OR'}{\overset{H\overset{\oplus}{O}R'}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H$$

Как следует из вышеприведенной последовательности реакций, превращение полуацеталя в ацеталь является равновесным процессом. Это означает, что ацеталь также может реагировать с водой в присутствии кислоты с образованием *сначала* полуацеталя, а *затем* альдегида (или кетона). Механизм гидролиза ацеталя обратен механизму его образования.

Образование ацеталя не катализируется основанием. Основной катализ образования ацеталя потребовал бы отдачи гидроксид-иона, что очень мало вероятно, так как этот ион отщепляется с большим трудом. Ниже показаны две стадии, которые были бы необходимы для осуществления реакции образования ацеталя, катализируемой основанием. Именно *вторая* стадия Б *не* проходит.

А. $$R'O-H + B: \rightleftarrows R'O^{\ominus} + BH$$

Б. $$R-\underset{OR'}{\overset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H + R'O^{\ominus} \not\rightarrow R-\underset{OR'}{\overset{OR'}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H + OH^{\ominus}$$ реакция не идет

Ацетали устойчивы к щелочному гидролизу. Другими словами, реакция, показанная ниже, не идет.

$$R-\underset{OR'}{\overset{O-R'}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H + OH^{\ominus} \not\rightarrow R-\underset{OR'}{\overset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H + {}^{\ominus}OR'$$ реакция не идет

---

10. Объясните, почему реакция, показанная ниже, не идет

$$CH_3CH_2-\underset{OCH_3}{\overset{OCH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H + {}^{\ominus}OH \not\rightarrow CH_3CH_2-\underset{OCH_3}{\overset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-H + CH_3O^{\ominus}$$

Образование ацеталей используют в лабораторных синтезах для защиты альдегидной группы при проведении реакций в щелочных средах: если этого не сделать, большинство альдегидов будет медленно полимеризоваться (гл. 18). Показанное ниже превращение акролеина в глицериновый альдегид возможно лишь благодаря защите карбонильной группы. Первая стадия представляет собой введение защитной группы, которая на последней стадии удаляется.

$$H_2C{=}CH{-}CHO \;(\text{акролеин}) \underset{}{\overset{CH_3CH_2OH/H^{\oplus}}{\rightleftarrows}} H_2C{=}CH{-}CH(OCH_2CH_3)_2 \xrightarrow{MnO_4^{\ominus}} CH_2(OH){-}CH(OH){-}CH(OCH_2CH_3)_2 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}\ (\text{разб.})} HO{-}CH_2{-}CHOH{-}CHO$$

глицериновый альдегид

Пятичленные циклические ацетали, называемые 1,3-диоксоланами, получают из альдегидов и *виц*-гликолей (например, этиленгликоля). Эта реакция приводит к образованию гетероцикла потому, что обе гидроксильные группы, необходимые для превращения альдегида в ацеталь, принадлежат одной и той же молекуле — этиленгликолю (как в нижеприведенном примере).

Суммарная реакция:

$$CH_3CHO + HOCH_2CH_2OH \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{2-метил-1,3-диоксолан}$$

2-Метил-1,3-диоксолан

Механизм:

$$CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}H \overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows} CH_3{-}\overset{\oplus}{C}(OH){-}H \overset{HOCH_2CH_2OH}{\rightleftarrows} CH_3{-}C(OH)(H){-}\overset{\oplus}{O}(H){-}CH_2{-}CH_2{-}OH$$

$$\rightleftarrows \text{(циклический интермедиат с } {-}\overset{\oplus}{O}H_2\text{)} \overset{-H_2O}{\rightleftarrows} \text{(циклический оксониевый ион)} \overset{-H^{\oplus}}{\rightleftarrows} \text{2-метил-1,3-диоксолан}$$

Если альдегидная и гидроксильная группы в молекуле разделены тремя или четырьмя атомами углерода, они будут реагировать, давая циклический полуацеталь, содержащий пяти- или шестичленный цикл. Это пример *внутримолекулярного* образования полуацеталя. В циклической структуре, показанной ниже, кислород кольца до циклизации принадлежал гидроксильной группе, а кислород оксигруппы циклического продукта — карбо-

нильной группе ациклического исходного вещества.

$$\underset{\text{ациклический оксиальдегид}}{\underset{n\,=\,2,3}{H-C(=O)-(-C-)_n-C-OH}} \rightleftarrows \underset{\text{циклический полуацеталь}}{H-C(OH)-(-C-)_n-C-O\ (\text{цикл})}$$

---

11. Предложите механизм следующей реакции:

$$HO(CH_2)_4CHO \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{H, OH}-C(H_2C-H_2C-CH_2-CH_2-O)$$

Подобные реакции очень важны для понимания химии углеводов (об этом мы расскажем подробно в гл. 26). Например, самый важный простой углевод — глюкоза — почти всегда встречается в виде циклического полуацеталя.

$$\underset{\text{глюкоза (ациклический оксиальдегид)}}{HC(=O)-CH(OH)-C(H)(HO)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2OH} \rightleftarrows \underset{\text{глюкоза (циклический полуацеталь)}}{H-C(OH)-CH(OH)-C(H)(HO)-CH(OH)-CH(-O-)-CH_2OH}$$

Углеводы типа глюкозы образуют не только полуацетали, но и ацетали. Целлюлоза, крахмал, гликоген и большинство других сложных углеводов, распространенных в природе, представляют собой не что иное, как полимерные ацетали. Ниже схематически представлен путь образования полимерных ацеталей. Для образования полимера молекула должна содержать по крайней мере две гидроксильные и одну альдегидную группы. Одна гидроксильная группа реагирует с альдегидной группой *той же* молекулы, давая циклический полуацеталь, а вторая — с гидроксилом *другой* молекулы,

что приводит к возникновению полимерного ацеталя

ациклический альдегид

циклический полуацеталь

полимер циклического ацеталя

Фрагмент полимера, который мы называем *целлюлозой*, представлен ниже. Это пример «полимерного циклического ацеталя», схематически показанного выше.

фрагмент целлюлозы — полимера глюкозы

12. Глюкоза встречается в виде двух циклических полуацеталей, каждый из которых содержит шестичленное кольцо. Эти два изомера отличаются друг от друга температурами плавления и величинами удельного вращения. При растворении любого из них в воде образуется смесь трех соединений: обоих изомеров и ациклической формы (следы). Объясните эти наблюдения. (Ответ к этой задаче можно найти в гл. 26А.)

До сих пор мы говорили о полуацеталях и ацеталях, так как при комнатной температуре равновесие реакции между спиртами и кетонами сдвинуто в сторону, противоположную образованию полукеталей и кеталей. Кетали получают в результате реакции кетона с *цис*-диолом. Наиболее важным кеталем является, пожалуй, 2,2-диметоксипропан, который получают в промышленных условиях реакцией ацетона с метанолом в присутствии кислоты.

$$CH_3-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-CH_3 + 2CH_3OH \xrightleftharpoons{-27\,°C,\ H^{\oplus}} CH_3-\underset{\underset{\large OCH_3}{|}}{\overset{\overset{\large OCH_3}{|}}{C}}-CH_3 + H_2O$$

ацетон — 2,2-диметоксипропан

Благодаря чрезвычайно быстрому гидролизу 2,2-диметоксипропана, в результате которого получаются два летучих продукта (ацетон и метанол), этот кеталь применяют для удаления воды, образующейся в других реакциях, и для химического высушивания соединений.

13. Хотя 2,2-диметоксипропан, который можно рассматривать как простой эфир, быстро гидролизуется до метанола и ацетона в разбавленной водной кислоте, диэтиловый эфир и 1,2-диметоксипропан устойчивы в этих условиях. Чтобы объяснить это различие, напишите механизм кислотного гидролиза 2,2-диметоксипропана.

14. Ацетали, получаемые из глюкозы, называются глюкозидами. Напишите механизм кислотного гидролиза метилглюкозида.

метилглюкозид $\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ глюкоза $+ CH_3OH$

Образование кеталей широко применяется в химии стероидов, в частности, при синтезе норэтистерона (который входит в состав противозачаточных таблеток) — 17α-этинил-19-нортестостерона. Ниже представлены основные стадии этого синтеза, показывающие защиту одной из двух карбонильных групп.

а: $H^{\oplus}$; б: $HOCH_2CH_2OH$, $H^{\oplus}$; в: CrO_3; г: $LiC{\equiv}CH$; д: $H_3O^{\oplus}$; е: $H^{\oplus}$

норэтистерон

15. Ниже приведены два возможных механизма стадии *а* синтеза норэтистерона. Какой из них правильный? Почему?

А

Б

ОБРАЗОВАНИЕ ЦИАНГИДРИНОВ. Синильная кислота присоединяется к карбонильным соединениям, давая *гем*-оксицианиды, более известные под названием *циангидринов*. Реакция катализируется основаниями, которые позволяют получить активный нуклеофил $CN^{\ominus}$ из слабой кислоты HCN.

Суммарная реакция:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R + HCN \rightleftharpoons R-\underset{CN}{\underset{|}{\overset{OH}{\overset{|}{C}}}}-R$$

циангидрин

Механизм:

$$H-CN + B: \rightleftharpoons BH^{\oplus} + CN^{\ominus} \text{ (быстро)}$$

основание

$$R-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-R + {}^{\ominus}CN \rightleftharpoons R-\underset{CN}{\underset{|}{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}}}-R \text{ (медленно)}$$

$$R-\underset{CN}{\underset{|}{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}}}-R + BH^{\oplus} \rightleftharpoons R-\underset{CN}{\underset{|}{\overset{:\ddot{O}H}{\overset{|}{C}}}}-R + B: \text{ (быстро)}$$

Пример:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow{HCN} CH_3-\underset{CN}{\underset{|}{\overset{OH}{\overset{|}{C}}}}-CH_3 \quad (\sim 75\%)$$

ацетон — ацетонциангидрин

Механизм этой реакции был изучен в 1902 г.*

Это одна из первых реакций, механизм которых был установлен. Константы равновесия для образования циангидринов приведены в табл. 17-2.

Некоторые циангидрины встречаются в природе, так как их синтезируют растения. Употребление в пищу растений, содержащих циангидрины, может привести к тяжелому отравлению в результате освобождения синильной кислоты внутри организма. Опасность представляют растения рода

Таблица 17-2

Устойчивость циангидринов

Карбонильное соединение	Константа образования циангидрина K [a]	Карбонильное соединение	Константа образования циангидрина K [a]
CH_3CHO	Очень большая	$C_6H_5C(O)C_6H_5$	Очень небольшая
$CH_3C(O)CH_2CH_3$	38	$(CH_2)_4CO$	500
C_6H_5CHO	210	$(CH_2)_5CO$	10 000
n-$CH_3OC_6H_4CHO$	32	$(CH_2)_6CO$	75
$C_6H_5C(O)CH_3$	0,8		

[a] $K = \dfrac{\left[RCH\begin{smallmatrix}OH\\CN\end{smallmatrix}\right]}{[RCHO][HCN]}$

Prunus, к числу которых относятся сливы, вишни, персики и миндаль. Существуют, например, два сорта миндаля: *Prunus amygdalus dulcis* и *Prunus amygdalus amara*. Любителям миндаля следует обратить внимание на последние слова в этих латинских названиях: первый миндаль называют иногда «сладким», а второй — «горьким». Из косточек обоих растений извлекают миндальное масло — oleum amygdalae dulcis и oleum amygdalae amarae. Из масла горького миндаля, содержащего циангидрин, получают после гидролиза 2—4% синильной кислоты. Масло сладкого миндаля используется в кондитерской промышленности.

ПРИСОЕДИНЕНИЕ БИСУЛЬФИТА. Альдегиды, метилкетоны и некоторые циклические кетоны при встряхивании с концентрированным раствором бисульфита натрия ($NaHSO_3$) присоединяют бисульфит. Продукты присоединения представляют собой соли, которые растворимы в воде, но нерастворимы в обычных органических растворителях.

$$RCHO + \underset{\text{бисульфит натрия}}{NaHSO_3} \rightarrow RCH(OH)SO_3^{\ominus}Na^{\oplus}$$

16. а) Какова величина угла между связями, образуемого двумя изопропильными группами в диизопропилкетоне $[(CH_3)_2CH]_2C{=}O$? б) Каким должен быть угол между двумя изопропильными группами в бисульфитном аддукте диизопропилкетона? в) Можно ли использовать ответы на пп. «а» и «б» для объяснения того факта, что многие кетоны, в том числе диизопропилкетон, не образуют устойчивых бисульфитных аддуктов?

Образование таких солей применяется в основном для очистки смесей, которые содержат карбонильные соединения, способные взаимодействовать с бисульфитом. Например, дифенилкарбинол можно получить, действуя на бензальдегид фенилмагнийбромидом и проводя затем обычную обработку. Для того чтобы удалить небольшое количество непрореагировавшего бензальдегида, неочищенный реакционный продукт встряхивают с вод-

*) *Lapworth A.*, J. Chem. Soc., 83, 998 (1903).

ным раствором бисульфита натрия, превращая его тем самым в бисульфитное соединение. Если теперь проэкстрагировать эту смесь эфиром, полученный карбинол растворится в эфире, а бензальдегид (в виде бисульфитной соли) останется в водной фазе.

$$C_6H_5-CHO + C_6H_5-MgBr \xrightarrow{ТГФ} \xrightarrow{H_2O}$$

бензальдегид

$$\rightarrow C_6H_5-CH(OH)-C_6H_5 + C_6H_5-CHO \xrightarrow[эфир]{NaHSO_3/H_2O}$$

дифенилкарбинол — непрореагировавший бензальдегид

$$\rightarrow C_6H_5-CH(OH)-C_6H_5 + C_6H_5-CH(OH)SO_3^{\ominus}Na^{\oplus}$$

(в эфирном слое) — бисульфитное соединение бензальдегида (в водном слое)

Чтобы получить непрореагировавший бензальдегид в свободном виде, достаточно обработать его *бисульфитное* соединение либо разбавленной водной кислотой или основанием, либо формальдегидом.

$$C_6H_5-CH(OH)SO_3^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow{HCl/H_2O} C_6H_5-CHO + NaCl + H_2O + SO_2\uparrow$$

$$C_6H_5-CH(OH)SO_3^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow[H_2O]{Na_2CO_3} C_6H_5-CHO + Na_2SO_3 + NaHCO_3$$

$$C_6H_5-CH(OH)SO_3^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow[H_2O]{CH_2O} C_6H_5-CHO + H_2C(OH)SO_3^{\ominus}Na^{\oplus}$$

Структура этих аддуктов долгие годы служила предметом ожесточенных споров. Сейчас установлено, что атом серы бисульфита натрия является более сильным нуклеофилом, чем атом кислорода, в результате чего образуется связь между атомами углерода и серы.

$$HO-\overset{Na^{\oplus}O^{\ominus}}{\underset{O}{S}}: + \overset{R}{\underset{H}{C}}=O \rightarrow HO-\overset{Na^{\oplus}O}{\underset{O}{S}}-\overset{R}{\underset{H}{C}}-O^{\ominus} \rightleftarrows {}^{\ominus}O-\overset{Na^{\oplus}O}{\underset{O}{S}}-\overset{R}{\underset{H}{C}}-OH$$

альдегид-бисульфитный аддукт

17. Аддукт ацетона с бисульфитом натрия взаимодействует с водным раствором цианида натрия (NaCN) с образованием ацетонциангидрина. а) Изобразите структуру исходного вещества и продукта реакции. б) Предложите механизм этой реакции синтеза циангидринов. (*Указание*: почему S_N2-замещение сульфит-иона $SO_3^{2\ominus}$ цианидом *маловероятно*?)

ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ АЛЬДЕГИДОВ. Простые альдегиды (но не кетоны) полимеризуются по принципу «голова к хвосту», образуя как циклические тримеры, так и линейные полимеры. Полимеризация идет настолько легко, что чистый формальдегид вообще не выпускается промышленностью. Обычно

в продажу поступают параформальдегид (линейный полимер, который получается из формальдегида в воде) и 1,3,5-триоксан (циклический тример, возникающий при нагревании параформальдегида в разбавленной кислоте).

В лаборатории для получения формальдегида нагревают 1, 3, 5-триоксан и отгоняют образующийся в результате деполимеризации формальдегид током азота. Роль азота состоит также в том, что он разбавляет формальдегид, предотвращая быструю повторную полимеризацию.

$$nCH_2O + H_2O \rightarrow H(OCH_2)_n-OH$$

формальдегид — параформальдегид

$$3CH_2O + H^{\oplus} \rightarrow \text{(цикл: } CH_2-O-CH_2-O-CH_2-O\text{)} \xrightarrow[\text{нагревание}]{N_2} 3CH_2O$$

1,3,5-триоксан
(т. пл. 61 °C)

Ацетальдегид, который существует в виде мономера (т. кип. 20 °C), образует циклический тример — *паральдегид*.

$$3CH_3CHO \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{(цикл: } CH(CH_3)-O-CH(CH_3)-O-CH(CH_3)-O\text{)}$$

ацетальдегид — паральдегид

Параформальдегид и паральдегид применяются в медицине: первый для стерилизации инструментов, помещений и т. п., а второй в качестве успокаивающего и снотворного средства.

17.5. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ—ОТЩЕПЛЕНИЯ

Большинство реакций присоединения — отщепления альдегидов и кетонов сводится к конденсации карбонильной группы с реагентом типа H_2Z, где Z — остаток молекулы. В результате реакции образуются вода и органическое соединение, содержащее C=Z вместо C=O.

$$>C=O + H_2Z \rightleftharpoons >C=Z + H_2O$$

Как видно из названия данного раздела, сначала происходит присоединение по карбонильной связи, а затем — 1,2-отщепление.

$$>C=O + H_2Z \rightleftharpoons -\underset{|}{\overset{OH}{\overset{|}{C}}}-Z-H \underset{\longleftarrow}{\xrightarrow{-H_2O}} >C=Z$$

Наиболее обширным классом соединений, которые вступают в реакции присоединения — отщепления с альдегидами и кетонами, являются произ-

водные аммиака; поэтому основное внимание в настоящем разделе будет уделено продуктам их взаимодействия с карбонильными соединениями.

АММИАК И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ. Аммиак и многие его производные реагируют с карбонильной группой. Продукты этих реакций содержат двойную углерод-азотную связь. Как можно видеть из последовательности превращений, приведенной ниже, для этой реакции характерны две стадии. На первой стадии производное аммиака присоединяется по карбонильной группе и образуется нестойкий аддукт, на второй — этот аддукт отщепляет воду.

$$>C{=}O + H_2N{-}R\,(H) \underset{}{\overset{\text{присоединение}}{\rightleftharpoons}} \left[\begin{array}{c} H \\ R(H) \end{array} {>}N{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}OH \right] \overset{\text{отщепление}}{\rightleftharpoons} R(H){-}N{=}C< + H_2O$$

неустойчивый аддукт

Продукт реакции этого типа называется *имином* или *основанием Шиффа*. (Последнее название часто используют химики и биохимики). Имины типа $>C{=}NH$ называются *незамещенными иминами*. Как правило, они нестойки и полимеризуются при стоянии. Имины типа $>C{=}NR$ называются *замещенными* (или N-замещенными) *иминами*. Они сравнительно устойчивы.

Общая схема реакции:

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}H(R) + NH_3 \rightleftharpoons R{-}\overset{NH}{\overset{\|}{C}}{-}H(R) + H_2O$$ **образование незамещенного имина**

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}H(R) + H_2NR \rightleftharpoons R{-}\overset{NR}{\overset{\|}{C}}{-}H(R) + H_2O$$ **образование N-замещенного имина**

Примеры:

А. $CH_3CHO + CH_3CH_2NH_2 \xrightarrow{-H_2O} CH_3CH{=}NCH_2CH_3$ (77%)
этиламин — этилиденэтиламин

Б. $C_6H_5CHO + CH_3NH_2 \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5CH{=}NCH_3$ (70%)
метиламин — N-бензилиденметиламин.

Помимо аминов, многие другие производные аммиака также дают с альдегидами и кетонами аналогичные продукты конденсации. К таким производным относятся *гидроксиламин* ($H_2N{-}OH$), *гидразин* ($H_2N{-}NH_2$), *фенилгидразин* ($H_2N{-}NHC_6H_5$) и *семикарбазид* [$H_2N{-}NHC(O)NH_2$]. Продукты их конденсации с карбонильными соединениями называются соответственно *оксимами, гидразонами, фенилгидразонами и семикарбазонами*. При взаимодействии 2,4-*динитрофенилгидразина* (2,4-ДНФГ или ДНФГ) с альдегидами

и кетонами получаются их 2,4-*динитрофенилгидразоны*.

$R_2C{=}O$ —

$\xrightarrow[\text{(гидроксиламин)}]{H_2NOH}$ $R_2C{=}N{-}OH$ оксим

$\xrightarrow[\text{(гидразин)}]{H_2N{-}NH_2}$ $R_2C{=}N{-}NH_2$ гидразон $\xrightarrow{R_2C{=}O}$ $R_2C{=}N{-}N{=}CR_2$ азин

$\xrightarrow[\text{(фенилгидразин)}]{H_2N{-}NHC_6H_5}$ $R_2C{=}N{-}NHC_6H_5$ фенилгидразон

$\xrightarrow[\text{(семикарбазид)}]{H_2N{-}NH{-}C(O){-}NH_2}$ $R_2C{=}N{-}NH{-}C(O){-}NH_2$ семикарбазон

$\xrightarrow[\text{(2,4-динитрофенилгидразин)}]{H_2N{-}NH{-}C_6H_3(NO_2)_2}$ $R_2C{=}N{-}NH{-}C_6H_3(NO_2)_2$ 2,4-динитрофенилгидразон

Конденсацию карбонильных соединений с этими реагентами проводят, как правило, в присутствии электрофильного катализатора, чаще всего — протона. Роль катализатора сводится к образованию координационной связи с карбонильной группой, вследствие чего облегчается атака этой группы нуклеофилом. Конечный продукт получается в результате атаки наиболее нуклеофильным атомом азота, переноса протона и 1,2-отщепления. Эта последовательность показана ниже на примере реакции ацетона с семикарбазидом.

$$(CH_3)_2C{=}O + H^{\oplus} \rightleftarrows (CH_3)_2C{=}\overset{\oplus}{O}H \leftrightarrow (CH_3)_2\overset{\oplus}{C}{-}OH$$

$$CH_3{-}\overset{\oplus}{C}(OH){-}CH_3 + NH_2{-}NHC(O)NH_2 \rightleftarrows CH_3{-}C(OH)(\overset{\oplus}{N}H_2{-}NHC(O)NH_2){-}CH_3 \rightleftarrows CH_3{-}C(\overset{\oplus}{O}H_2)(NH{-}NHC(O)NH_2){-}CH_3 \xrightarrow[-H_3O^{\oplus}]{\text{быстро}} (CH_3)_2C{=}N{-}NHC(O)NH_2$$

Интересно, что в присутствии большого количества кислоты скорость реакции может снизиться. Это объясняется тем, что нуклеофильные атомы азота являются также основаниями и в кислом растворе утрачивают нукле-

офильность, превращаясь в катионы.

$$H_2\ddot{N}-OH + H_3O^{\oplus} \rightleftarrows H_3\overset{\oplus}{N}-OH + H_2O$$

нуклеофильный азот — ненуклеофильный азот

Значение pH, при котором скорость реакции будет максимальной, зависит от основности нуклеофильного азота и, следовательно, от природы реагента, вступающего в реакцию конденсации с карбонильным соединением. Например, 2,4-динитрофенилгидразин является довольно слабым основанием, что позволяет проводить реакцию в сильнокислом растворе. Напротив, гидроксиламин представляет собой более сильное основание: поэтому реакция будет идти лучше в растворе с менее высокой кислотностью.

Хотя многие альдегиды и кетоны — жидкости, большинство их производных представляет твердые вещества с четкими температурами плавления. Поэтому эти производные часто используются для идентификации карбонильных соединений. Продукты конденсации можно гидролизовать до карбонильных соединений, так что такие реакции можно применять для выделения альдегидов и кетонов из реакционной среды.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ И ГИДРОЛИЗА ИМИНОВ. Полноценные пищевые продукты должны содержать белки, поэтому во всем мире ведутся поиски более дешевых и высококачественных источников белка. Уже научились делать «котлеты» из растительного белка и «ветчину» из соевой муки. Белки — это сложные полимеры, построенные из аминокислот $RCH(NH_2)CO_2H$. Организм должен, во-первых, превращать различные соединения в аминокислоты, а во-вторых, синтезировать необходимые вещества из тех аминокислот, которые присутствуют в избытке. Один из способов, используемых с этой целью клеткой, заключается в образовании и гидролизе иминов, в результате чего из исходных аминокислоты и α-кетокислоты образуются соответственно новая α-кетокислота и аминокислота.

$$R-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-CO_2H + R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CO_2H \xrightleftharpoons{\text{фермент}} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CO_2H + R'-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}=CO_2H$$

$$\text{аминокислота I} + \alpha\text{-кетокислота II} \xrightleftharpoons{\text{фермент}} \alpha\text{-кетокислота I} + \text{аминокислота II}$$

Данное взаимопревращение нуждается в пиридоксальфосфате — производном витамина группы B_6. Альдегидная группа пиридоксальфосфата требуется, чтобы: а) образовать имин с аминокислотой I; б) сохранять NH_2-группу при превращении аминокислоты I в соответствующую кетокислоту I; в) дать имин с α-кетокислотой II. Интересно, что по завершении всей сложной последовательности реакций пиридоксальфосфат регенерируется и способен принять участие в следующих взаимопревращениях аминокислот и α-кетокислот, известных под названием *переаминирования*. Эти процессы катализируются комплексом пиридоксальфосфата с ферментом, хотя в реакциях, представленных ниже, показан только пиридоксальфосфат.

$$R-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-CO_2H + \text{[пиридоксальфосфат: пиридин с CHO, HO, } CH_2-OPO_3H_2, H_3C] \rightleftarrows \text{[иминный аддукт: } R-\overset{H}{C}(CO_2H)-N=CH-\text{пиридин с HO, } CH_2-OPO_3H_2, H_3C] \rightleftarrows$$

аминокислота I — пиридоксальфосфат — иминный аддукт

превращение в изомерный имин →

изомерный имин

⇅ гидролиз

$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CO_2H$ + пиридоксаминфосфат

α-кетокислота I

пиридоксаминфосфат («сохраняющий» NH_2-группу)

⇅ $R'-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CO_2H$ α-кетокислота II

изомерный имин ⇄ иминный аддукт

⇅ гидролиз

$R'-\underset{\underset{NH_2}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-CO_2H$ +

аминокислота II

18. Предложите механизм следующей реакции, катализируемой кислотой:

$$R-\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-N=C\begin{matrix}R'\\R'\end{matrix} \underset{\longleftarrow}{\overset{H_3O^{\oplus}}{\longrightarrow}} \begin{matrix}R\\R\end{matrix}C=N-\underset{\underset{R'}{|}}{\overset{\overset{R'}{|}}{C}}-H$$

17.6. СТЕРЕОХИМИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СПИРТЫ

В разд. 10.4 уже говорилось о восстановлении альдегидов и кетонов до спиртов, поэтому сейчас сосредоточим внимание на стереохимии этих реакций.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ КЕТОНОВ. В результате восстановления несимметричного кетона R—CO—R′ до вторичного спирта карбинольный атом углерода становится хиральным. Если в кетоне уже был один хиральный центр, восстановление даст два диастереомерных продукта и встанет вопрос о соотношении между ними.

$$G_R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R' \xrightarrow{[H]} G_R-\underset{\underset{\displaystyle R'}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{C}}-H + G_R-\underset{\underset{\displaystyle H}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{C}}-R'$$

рацемическое исходное вещество; диастереомеры; G_R—группа с хиральным центром

Если восстанавливать гидридом металла несимметрично замещенный кетон, он будет атаковаться гидридом с наименее пространственно затрудненной стороны. Иными словами, восстановитель образует координационную связь с карбонильной группой с наиболее доступной стороны. Подобные реакции необратимы и потому должны идти под кинетическим контролем.

+ $LiAlH_4$ → $\xrightarrow{H_2O}$ OH, H (90%) + H, OH (10%)

H···Al, O — более пространственно затрудненное переходное состояние

O, H···Al — менее пространственно затрудненное переходное состояние

При восстановлении 4-*трет*-бутилциклогексанона образуется гораздо больше *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанола, чем его *цис*-изомера. В данном случае и кинетически, и термодинамически реакция приводит к одному и тому же продукту, но и здесь имеет место кинетический контроль, т. е. реакция идет через переходное состояние с наименьшей энергией.

O + $LiAlH_4$ $\xrightarrow{(C_2H_5)_2O}$ $\xrightarrow{H_2O}$ H, OH (90%) + OH, H (10%)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. Продукты, возникающие при кинетически контролируемом нуклеофильном присоединении к кетону, содержащему хиральный центр рядом с карбонильной группой, можно предсказать, пользуясь так называемым *правилом Крама*. С этой целью рисуют кетон в проекции Ньюмена, помещая атом кислорода карбонильной группы между малым и средним по размеру заместителями при хиральном центре. Нуклеофил изображают атакующим с наименее пространственно затрудненной стороны карбонильной группы. В качестве примера ниже показано применение правила Крама для восстановления 3-фенил-2-пентанона.

Реакция:

$$H_5C_2(H)(H_5C_6)C-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} H_5C_2(H)(H_5C_6)C-CH(OH)CH_3$$

Стереохимический анализ:

C_2H_5, O, H, CH_3, C_6H_5 ≡ M, O, S, CH_3, L — предпочтительное направление атаки нуклеофилом $H^{\ominus}$

$\downarrow H-\overset{\ominus}{A}lH_3$

$\overset{\ominus}{O}AlH_3$ (C_2H_5, H, CH_3, H, C_6H_5) $\xrightarrow{H_2O}$ OH (C_2H_5, H, CH_3, H, C_6H_5) ≡ $H_5C_2(H)(H_5C_6)C-C(OH)(H)CH_3$

Правило Крама наиболее применимо к таким соединениям, которые не содержат заместителей основного характера (например, —OH, —NH_2) при хиральном атоме углерода, так как они могут координироваться с восстановителем, в результате чего правило Крама не соблюдается. Это правило, не применимое к стереоспецифическим процессам, в других случаях позволяет предсказать, какой изомер будет преобладать.

При взаимодействии пространственно затрудненных кетона и реактива Гриньяра образуется вторичный спирт, а не третичный, а реактив Гриньяра превращается в алкен.

Общая схема реакции:

$$R_2C=O + XMg-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H \xrightarrow{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} H-\overset{R}{\underset{R}{C}}-OH + \rangle C=C\langle$$

Пример:

$$\text{циклогексанон} + (CH_3)_3CMgCl \xrightarrow{(C_2H_5)_2O} \xrightarrow{H_2O} \text{циклогексанол (H, OH)} + (CH_3)_2C=CH_2$$

Ниже показан механизм этой реакции восстановления, для протекания которой в реактиве Гриньяра должен быть β-водородный атом и которая идет через циклическое переходное состояние. В этом состоянии гидрид-ион переносится с β-углеродного атома реактива Гриньяра на атом углерода

карбонильной группы.

$$\text{R}\text{R}'\text{C}{=}\text{O} + \text{XMg}{-}\overset{\alpha}{\text{C}}(\text{CH}_3)_2{-}\overset{\beta}{\text{C}}\text{H}_2\text{H} \rightarrow [\text{переходное состояние}] \rightarrow \text{R}\text{R}'\text{C}(\text{OMgX})\text{H} + (\text{H}_3\text{C})(\text{CH}_3)\text{C}{=}\text{CH}_2$$

переходное
состояние

---

19. а) При растворении кетона в изопропиловом спирте, содержащем изопропилат алюминия, кетон восстанавливается в соответствующий спирт, а эквимолярное количество изопропилового спирта превращается в ацетон. Этот высокоизбирательный метод (он применим только для восстановления карбонильных соединений) носит название реакции восстановления по Меервейну — Пондорфу — Верлею. Если при карбонильном атоме углерода находится дейтерий (как в приведенном ниже примере), то образующийся в результате восстановления спирт также будет содержать дейтерий. Напишите механизм этой реакции. (*Указание*: процесс сходен с восстановлением карбонильных соединений реактивами Гриньяра.)

$$\text{4-метилциклогексанон} + ((\text{CH}_3)_2\text{CD}{-}\text{O}{-})_3\text{Al} \xrightarrow{(\text{CH}_3)_2\text{CDOH}} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}} \text{(HO, D)} \;(32\%) + \text{(D, OH)} \;(68\%)$$

(32%) (68%)

б) Реакция, обратная рассмотренной выше, в результате которой спирт превращается в кетон, известна под названием *окисления по Оппенауэру*. Она нуждается в небольшом количестве изопропилата алюминия и в избытке ацетона *. Эта реакция применима только для окисления спиртов. Напишите механизм реакции окисления по Оппенауэру. Пример такой реакции и ее первая стадия показаны ниже.

Суммарная реакция:

$$\text{(H, OH)-декалин} + \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{Al(OCH(CH}_3)_2)_3} \text{α-декалон} + \text{CH}_3\text{CH(OH)CH}_3$$

α-декалон (90%)

Первая стадия:

$$3\,\text{(H, OH)-декалин} + \text{Al(OCH(CH}_3)_2)_3 \rightarrow \text{Al}(\text{O-декалил})_3 + 3\text{CH}_3\text{CH(OH)CH}_3$$

Литийорганические соединения в отличие от магнийорганических соединений не являются активными донорами гидрид-ионов. Вот почему пространственно затрудненные спирты лучше синтезировать при помощи литийорганических (или натрийорганических) соединений.

$$\text{циклогексанон} + (\text{CH}_3)_3\text{CLi} \xrightarrow{\text{гексан}} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}} \text{1-}\text{C(CH}_3)_3\text{-циклогексанол (OH)}$$

$$(\text{CH}_3)_3\text{C}{-}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}{-}\text{C(CH}_3)_3 + (\text{CH}_3)_3\text{C}^{\ominus}\text{Na}^{\oplus} \longrightarrow \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} ((\text{CH}_3)_3\text{C})_3\text{COH}$$

три-трет-бутил-
карбинол

---

* В химии стероидов в этом случае обычно применяют циклогексанон. — *Прим. ред.*

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ. В разд. 16.10 мы уже говорили о том, что четвертичное пиридиниевое производное никотинамида (НАД⊕) может служить акцептором водорода и окислять соответствующие субстраты. Мы отметили также, что такие реакции обратимы и что восстановленный НАД (производное 1,4-дигидропиридина) может восстанавливать окисленный субстрат. Сейчас мы расскажем о биохимических реакциях окисления альдегидов, которые катализирует восстановленный НАД в комплексе с ферментом. Такие реакции отличаются высокой стереоспецифичностью. В качестве примера ниже показано количественное восстановление ацетальдегида в этиловый спирт под действием восстановленного НАД (сокращенно НАД-Н) в комплексе с ферментом — *дрожжевой алкогольдегидрогеназой*.

H H, $CONH_2$, N, R + CH_3CHO (ацетальдегид) —фермент→ H, $CONH_2$, N⊕, R + CH_3CH_2OH (этанол)

восстановленный НАД; **группа R в НАД-Н является хиральной**

Если проводить реакцию, обратную этой, используя дейтерированный этанол в качестве окисляемого субстрата, дейтерий включится только с одной стороны 1,4-дигидропиридинового кольца восстановленного НАД. Иными словами, в этой молекуле появился новый хиральный центр (C4), но образовался лишь один из энантиомеров.

H, 4, $CONH_2$, N⊕, R (НАД⊕) + CH_3CD_2OH —фермент→ D H, $CONH_2$, N, R (восстановленный НАД (меченый)) (но не H D, $CONH_2$, N, R) + CH_3CDO

Что же произойдет, если восстанавливать ацетальдегид в присутствии фермента и этого восстановленного НАД, который теперь стереоспецифически мечен дейтерием? Во-первых, весь этанол, образовавшийся из ацетальдегида, будет содержать дейтерий. Следовательно, фермент способен различать два диастереотопных «водородных атома» при атоме C4. Во-вторых, возникает только один из двух энантиомерных спиртов. Это значит, что комплекс фермента и восстановленного НАД может отличать одну сторону карбонильной группы от другой. Как вы узнаете из последующих глав, столь высокая специфичность характерна для ферментативных реакций.

D H, $CONH_2$, N, R (восстановленный НАД (меченый)) + CH_3CHO —фермент→ H, $CONH_2$, N⊕, R + $CH_3-C(H)(D)-OH$ (только один энантиомер)

Стереоспецифичность объясняется тем, что при восстановлении ацетальдегида под действием НАД-Н могут возникнуть *четыре активированных*

комплекса, которые являются диастереомерами друг друга. Четыре реакции, в каждой из которых участвует один из этих активированных комплексов, идут с различной скоростью, так как весьма маловероятно, чтобы по крайней мере два диастереомерных активированных комплекса обладали одинаковой энергией. Быстрее всего будет протекать реакция с наиболее устойчивым активированным комплексом, которая и даст конечный продукт. Схематическое изображение этих комплексов дано ниже. Следует отметить, что два из этих комплексов с переносом протия (А и А′) следует отбросить, так как меченый этанол в соответствующих им реакциях не образуется.

А А′ Б Б′

четыре активированных комплекса, образование которых возможно при восстановлении ацетальдегида меченым восстановленным НАД

В результате такого ферментативного восстановления был получен оптически активный *трет*-бутилкарбинол, меченный дейтерием.

фермент дрожжей

один энантиомер дейтерированного *трет*-бутилкарбинола

17.7. ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ В МЕТИЛЕНОВУЮ ГРУППУ

В разд. 16.4 вы уже встречались с восстановлением по Клемменсену, которое позволяет превращать продукты ацилирования по Фриделю — Крафтсу в углеводороды:

$$C_6H_5-CO-CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{Zn\cdot Hg/HCl} C_6H_5-CH_2CH_2CH_3$$

восстановление по Клемменсену.

Этот метод применим также для восстановления ароматических альдегидов:

$$\text{HO(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_3\text{CHO} \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{Zn·Hg/HCl}} \text{HO(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_3\text{CH}_3 \quad (65\%)$$

Механизм реакции окончательно не выяснен: известно только, что наиболее высокий выход конечного продукта можно получить, если проводить реакцию в трехфазной системе цинк — водная кислота — толуол. Основная часть кетона растворяется в толуоле, а в водной фазе присутствует очень небольшое количество кетона. В противном случае концентрация кетона около цинка станет настолько высокой, что произойдет бимолекулярное восстановление.

$$C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_5{-}\overset{\oplus OH}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow{Zn} \underset{\text{радикал}}{C_6H_5{-}\overset{OH}{\overset{|}{\dot{C}}}{-}CH_2CH_3}$$

возможный ход бимолекулярного восстановления

$$2C_6H_5{-}\overset{OH}{\underset{C_2H_5}{C\cdot}} \rightarrow C_6H_5{-}\overset{OH}{\underset{C_2H_5}{C}}{-}\overset{OH}{\underset{C_2H_5}{C}}{-}C_6H_5$$

Если молекула содержит две кетогруппы, расположенные очень близко друг к другу, восстановление по Клемменсену дает высокий выход *виц*-диола.

$$\text{дикетон} \xrightarrow[80^\circ]{\text{Zn·Hg/HCl}} \text{диол (OH, OH)} \quad (98\%)$$

бимолекулярное восстановление

Восстановление по Кижнеру — Вольфу применяется для восстановления карбонильных групп в соединениях, которые устойчивы к основаниям, но не кислотам. На карбонильную группу действуют гидразином, а затем разрушают полученный гидразон щелочью. Эту реакцию чаще проводят в **модификации Хуан-Минлона**, что позволяет не выделять гидразон перед его разложением, а осуществлять весь процесс в одном и том же сосуде.

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R' + H_2N{-}NH_2 \xrightarrow[180^\circ C]{KOH;\ (HOCH_2CH_2)_2O} RCH_2R'$$

восстановление по Кижнеру — Вольфу в модификации Хуан-Минлона

Ниже приведен возможный механизм реакции (HSv — растворитель):

$$RR'C{=}N{-}NH_2 \overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons} H{-}\overset{R}{\underset{R'}{C}}{-}N{=}N{-}H \xrightarrow[-H_2O]{OH^{\ominus}} H{-}\overset{R}{\underset{R'}{C}}{-}N{=}N{:}^{\ominus} \xrightarrow{-N_2} H{-}\overset{R}{\underset{R'}{C}}{:}^{\ominus} \xrightarrow[-Sv^{\ominus}]{SvH} H{-}\overset{R}{\underset{R'}{C}}{-}H$$

Если карбонильное соединение неустойчиво как в кислых, так и в основных средах, то его нельзя восстановить ни по Клемменсену, ни по Кижнеру — Вольфу. В этих случаях для превращения карбонильной группы в метиленовую карбонильное соединение превращают в тиоацеталь (или тиокеталь), а затем полученный продукт восстанавливают никелем Ренея, насыщенным водородом. Эта последняя стадия называется *десульфуризацией никелем Ренея.*

Общая схема реакции:

$$>C{=}O + HS{-}CH_2CH_2{-}SH \xrightarrow[-H_2O]{H^{\oplus}} >C\langle^{S}_{S}\rangle \xrightarrow[-H_2S]{H_2/Ni} >CH_2 + C_2H_6$$

Пример:

$$\xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH, нагревание}]{\text{H}_2\text{/Ni Ренея}} \quad (\sim 60\%)$$

17.8. РЕАКЦИИ ДИСПРОПОРЦИОНИРОВАНИЯ

Поскольку карбонильные соединения занимают промежуточное положение (по степени окисления) между спиртами и кислотами, возникает вопрос, способны ли две карбонильные группы вступить в реакцию диспропорционирования, при которой одна из них окисляется, а другая восстанавливается. В качестве примера ниже представлены две реакции. В первой из них — *межмолекулярной* — диспропорционирование является результатом переноса гидрид-иона. Во второй реакции — *внутримолекулярной* — к диспропорционированию приводит миграция карбаниона.

РЕАКЦИЯ КАННИЦЦАРО. Альдегиды, которые не содержат α-водородного атома по соседству с карбонильной группой, реагируют с концентрированным водным раствором едкого кали или едкого натра, давая 1 моль спирта и 1 моль кислоты (в виде соли).

Общая схема реакции:

$$2R{-}CHO + NaOH \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2O} RCH_2OH + R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O^{\ominus}Na^{\oplus}$$

Пример:

$$2\ \text{(м-}BrC_6H_4CHO) \xrightarrow[\text{нагревание}]{50\%\text{-ное KOH}} \text{м-}BrC_6H_4CO_2^{\ominus} + \text{м-}BrC_6H_4CH_2OH$$

$$\downarrow H^{\oplus}$$

$$\text{м-}BrC_6H_4CO_2H$$

Ниже показан механизм этой реакции для формальдегида. Как можно видеть, реакция начинается атакой гидроксид-иона на карбонильный атом

углерода, в результате чего образуется анион, который является моноанионом *гем*-диола. На второй стадии происходит перенос гидрид-иона, который и завершает реакцию. (См. задачу 55).

$$H_2C{=}\ddot{O} + {}^{\ominus}{:}\ddot{O}H \rightarrow H{-}\overset{H}{\underset{:\ddot{O}H}{C}}{-}\ddot{O}{:}^{\ominus}$$

$$H{-}\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\underset{:\ddot{O}{-}H}{C}}{-}H + H_2C{=}\ddot{O}: \rightarrow H{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{O}{-}H + H_3C{-}\ddot{O}{:}^{\ominus} \rightleftharpoons H{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{O}{:}^{\ominus} + CH_3OH$$

Поскольку формальдегид окисляется легче ароматических альдегидов, возможна *перекрестная реакция Канниццаро*, при которой формальдегид окисляется в муравьиную кислоту, а ароматический альдегид восстанавливается до спирта.

$$C_6H_5CHO + H_2CO \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{конц. NaOH}} C_6H_5CH_2OH + HCO_2^{\ominus}Na^{\oplus}$$

Возможна и внутримолекулярная реакция Канниццаро. Один пример приведен ниже. Можете ли вы предложить механизм этой реакции?

$$C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}H \xrightarrow{OH^-} C_6H_5{-}\overset{OH}{\underset{H}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O^{\ominus}$$

БЕНЗИЛОВАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА. При нагревании бензила $C_6H_5COCOC_6H_5$ с разбавленным раствором едкого натра фенил-анион мигрирует к соседнему атому углерода, давая бензиловую кислоту (в виде ее натриевой соли), т. е. одна карбонильная группа окисляется, одновременно восстанавливая второй карбонил.

Суммарная реакция:

$$\underset{\text{бензил}}{C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5} + NaOH \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{бензилат натрия}}{(C_6H_5)_2\overset{OH}{C}{-}CO_2^{\ominus}Na^{\oplus}}$$

Механизм:

$$C_6H_5{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{:\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5 + {:}\ddot{O}H^{\ominus} \rightarrow C_6H_5{-}\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{:\ddot{O}^{\ominus}}{\underset{C_6H_5}{C}}{-}\ddot{O}H \rightarrow C_6H_5{-}\overset{^{\ominus}:\ddot{O}:}{\underset{C_6H_5}{C}}{-}\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{O}{-}H \rightarrow C_6H_5{-}\overset{:\ddot{O}H}{\underset{C_6H_5}{C}}{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{O}{:}^{\ominus}$$

Эта реакция представляет интерес, так как она является одной из немногих известных скелетных перегруппировок, которые катализируются *основаниями*. Большинство же таких реакций катализируется *кислотами* и идет с участием карбокатионов.

17.9. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПО СОПРЯЖЕННЫМ СВЯЗЯМ

Если двойная связь и карбонильная группа сопряжены, т. е. C=C—C=O, электрофильное присоединение по двойной связи C=C идет с большим трудом. Это объясняется, во-первых, индукционным эффектом диполя C=O,

который сообщает частичный положительный заряд атому углерода рядом с двойной связью; во-вторых, как показывают резонансные структуры, π-электронная плотность алкеновой группы смещена к атому кислорода карбонильной группы.

$$\gt C{=}C{-}\overset{\delta+}{C}({=}\ddot{O}{:}^{\delta-}){-} \qquad \left[\gt C{=}C{-}C({=}\ddot{O}{:}){-} \leftrightarrow \gt\overset{\oplus}{C}{-}C{=}C({-}\ddot{O}{:}^{\ominus})\right] \;\; \overset{\delta+}{\gt C}{\cdots}C{\cdots}C({\cdots}O^{\delta-}){-}$$

Кроме того, резонансный эффект делает связь C=C более подверженной нуклеофильной атаке по сравнению с изолированной углерод-углеродной двойной связью.

ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ. Продукт взаимодействия HCl с акролеином указывает на то, что электрофильное присоединение к α,β-ненасыщенным карбонильным системам осуществляется против правила Марковникова.

$$\underset{\text{акролеин}}{H_2C{=}CH{-}CHO} + HCl\ (\text{газ}) \xrightarrow{-10^\circ C} \underset{\text{3-хлорпропаналь}}{Cl{-}CH_2{-}CH_2{-}CHO}$$

По своему механизму эта реакция напоминает процессы 1,2- и 1,4-присоединения у диенов (разд. 13.4). Сначала к атому кислорода карбонильной группы присоединяется протон, в результате чего возникает аллил-катион.

$$H_2C{=}CH{-}CH{=}O \xrightarrow{H^\oplus} \left[CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}H{-}O{-}H \leftrightarrow \overset{\oplus}{C}H_2{-}CH{=}CH{-}OH\right] \equiv \overset{\delta+}{C}H_2{\cdots}CH{\cdots}\overset{\delta+}{C}H{-}OH$$

Нуклеофил атакует этот катион по двум возможным положениям.

Атака хлорид-иона на атом углерода, связанный с гидроксильной группой, приводит к исходному соединению.

$$CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}H{-}OH \xrightarrow{Cl^\ominus} \underset{(\text{неустойчив})}{CH_2{=}CH{-}CH(Cl){-}O{-}H}$$

$$CH_2{=}CH{-}CH(Cl){-}O{-}H \rightleftarrows \underset{\text{исходное вещество}}{CH_2{=}CH{-}CH{=}O}$$

Атака хлорид-иона на другой концевой атом углерода приводит к конечному продукту.

$$\overset{\oplus}{C}H_2{-}CH{=}CH{-}OH \xrightarrow{Cl^\ominus} \underset{\text{енольная форма продукта реакции}}{ClCH_2{-}CH{=}CH{-}OH}$$

$$ClCH_2{-}CH{=}CH{-}OH \rightleftarrows \underset{\text{3-хлорпропаналь}}{ClCH_2{-}CH_2{-}CHO}$$

Как видно из этой последовательности реакций, конечный продукт сначала получается в енольной форме, но быстро устанавливающееся равновесие с кето-формой приводит к альдегиду. Другие интересные аспекты этой реакции см. задачу 39.

Примеры электрофильного присоединения:

$$H_2C{=}CHCO_2H + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} HOCH_2CH_2CO_2H$$

$$CH_3CH{=}CHCO_2H + HCl \longrightarrow CH_3CHClCH_2CO_2H$$

$$(CH_3)_2C{=}CHC(O)CH_3 + CH_3OH \xrightarrow{H^{\oplus}} (CH_3)_2C(OCH_3)CH_2C(O)CH_3$$

окись мезитила — 4-метокси-4-метилпентанон-2

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ. Присоединяясь к ненасыщенному карбонильному соединению (енону), нуклеофил может атаковать атом углерода карбонильной группы или удаленный конец сопряженной системы.

$$>\overset{\delta+}{C}{=}C{-}\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{C}^{\delta+}$$

возможные направления нуклеофильной атаки

$$>C{=}C{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-} + :Nu^{\ominus} \longrightarrow >C{=}C{-}\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{\underset{\underset{Nu}{|}}{C}}{-}$$

отрицательный заряд не стабилизирован резонансом

$$Nu:^{\ominus} + >C{=}C{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-} \longrightarrow Nu{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{\ominus}{C}{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-} \longleftrightarrow Nu{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}C{=}\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{C}{-}$$

отрицательный заряд стабилизирован резонансом

Следовало бы ожидать, что в результате делокализации заряда резонансом переходное состояние, приводящее к атаке связи C=C, будет устойчивее переходного состояния, которое обусловливает атаку атома углерода карбонильной группы. Чаще всего это действительно так, т. е. присоединение идет предпочтительно по связи C=C. Тем не менее под действием очень активных анионов, например реактивов Гриньяра, образуется довольно большое количество продукта «прямого присоединения». Впрочем, можно добиться «сопряженного присоединения» и для реактивов Гриньяра: для этого достаточно проводить реакцию в присутствии одновалентной меди.

$$(CH_3)_2C{=}CH{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}CH_3 \xrightarrow[\text{сопряженное присоединение}]{CH_3NH_2} (CH_3)_2\underset{\underset{\underset{CH_3}{|}}{\oplus NH_2}}{C}{-}CH{=}C\begin{matrix}O^{\ominus}\\CH_3\end{matrix} \longrightarrow (CH_3)_2\underset{\underset{\underset{CH_3}{|}}{NH}}{C}{-}CH{=}C\begin{matrix}OH\\CH_3\end{matrix} \longrightarrow (CH_3)_2\underset{\underset{NHCH_3}{|}}{C}{-}CH_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}CH_3$$

прямое присоединение, CH_3CH_2MgBr:

$$(CH_3)_2C{=}CH{-}C{-}CH_3 \xrightarrow{CH_3CH_2MgBr} (CH_3)_2C{=}CH{-}\overset{\overset{OMgBr}{|}}{\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{C}}{-}CH_3 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} (CH_3)_2C{=}CH{-}\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{C}}{-}CH_3$$

$\xrightarrow[(CH_3CH_2)_2O]{CH_3MgI}$ $\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ CH_3, OH

продукт прямого присоединения

$\xrightarrow[CH_3MgI]{Cu(I)}$ $\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ O, CH_3

продукт сопряженного присоединения

При взаимодействии с солями одновалентной меди реактивы Гриньяра превращаются в комплексные медьорганические соединения, которые действительно определяют сопряженное присоединение. 1,4-Присоединение медьорганических соединений можно продемонстрировать на примере присоединения диметилкупрата лития к системе сопряженных связей:

$$Li[(CH_3)_2Cu] + \text{(H, O)} \longrightarrow \xrightarrow{H_2O} \text{(H, O, } CH_3\text{)}$$

Может возникнуть вопрос: как ведут себя литийорганические соединения? Фактически *они почти всегда присоединяются по карбонильной группе α,β-ненасыщенного альдегида или кетона*. Типичным является присоединение метиллития, приведенное ниже:

$$C_6H_5-CH{=}CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow{CH_3Li} \xrightarrow{H_2O} C_6H_5-CH{=}CH-\underset{CH_3}{\overset{OH}{C}}-C_6H_5$$

При восстановлении α,β-ненасыщенного карбонильного соединения при помощи $LiAlH_4$ или $NaBH_4$ образуется обычно продукт прямого присоединения.

$$\text{(O)} \xrightarrow[\text{б) } H_2O]{\text{а) } LiAlH_4 \text{ или} NaBH_4} \text{(H, OH)}$$

Напротив, в результате каталитического восстановления 1 молем водорода происходит сопряженное присоединение по связи C=C:

$$\text{(O)} \xrightarrow[1\ \text{атм}]{H_2/Pt} \text{(O)}$$

СОПРЯЖЕННОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ТРИАЛКИЛБОРАНОВ. β-Алкилзамещенные насыщенные альдегиды и кетоны образуются при реакции α, β-

ненасыщенных карбонильных соединений с триалкилборанами.

$$R_3B + CH_2{=}CH{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_3 \xrightarrow[1\,ч]{25°\,C} \left[RCH_2CH{=}C\begin{matrix} CH_3 \\ OBR_2 \end{matrix} \right] \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow RCH_2CH{=}\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}{-}OH \rightleftharpoons RCH_2CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_3$$

$$(C_6H_{11})_3B + CH_2{=}CH{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}H \longrightarrow \xrightarrow{H_2O} C_6H_{11}{-}CH_2CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}H$$

Хотя в этой реакции алкилирования используется только одна из групп, связанных с бором, данный метод широко применяется вследствие его простоты.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Анестезирующее средство. Препарат, снимающий ощущение боли.

Ацеталь. *гем*-Диэфир; обычно его получают по реакции альдегида с 2 молями спирта в присутствии кислоты. Если вместо альдегида взять кетон, образуется кеталь, хотя его тоже называют иногда ацеталем.

$$RO{-}\underset{\underset{\displaystyle R'}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle H}{|}}{C}}{-}OR \qquad RO{-}\underset{\underset{\displaystyle R'}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle R'}{|}}{C}}{-}OR$$

ацеталь — кеталь; **оба эти соединения можно назвать ацеталями**

Десульфуризация. Восстановление связи R—S. Чаще всего его осуществляют взаимодействием серусодержащего соединения с никелем Ренея, насыщенным водородом.

$$R{-}S{-}R' \xrightarrow[\text{никель Ренея}]{H_2} R{-}H + H{-}S{-}H + H{-}R'$$

Енон. α, β-Ненасыщенное карбонильное соединение т. е. $C{=}\overset{|}{C}{-}\overset{|}{C}{=}O$.

Имин. Производное альдегида или кетона, в котором группа C=O заменена на группу C-N. Если карбонильное соединение является альдегидом, то соответствующее производное иногда называют *альдимином*. Если карбонильное соединение — кетон, то производное называют *кетимином*. Схема синтеза иминов показана ниже (см. Основание Шиффа).

$$>C{=}O + H_2\ddot{N}{-}R \rightarrow >C{=}\ddot{N}{-}R + H_2O$$

Кеталь. *гем*-Диэфир, $RC(OR')_2R$. Кетали обычно получаются труднее, чем ацетали. Дитиокетали — соединения типа $RC(SR')_2R$. Они являются важными промежуточными продуктами при превращении карбонильной группы в метиленовую путем десульфуризации (см. Десульфуризация).

Основание Шиффа. Соединение типа $R_1R_2C{=}NR_3$. Большинство соединений этого типа, в которых R_3 — атом водорода, обычно неустойчивы и спонтанно полимеризуются. Основания Шиффа известны также под названием **имины**.

Переаминирование. Перенос аминогруппы от одной молекулы к другой. Реакции переаминирования широко распространены в живых системах и представляют собой синтез одной аминокислоты $[RCH(NH_2)CO_2H]$ из другой. Ниже дан пример такой фер-

ментативной реакции.

$$\underset{\text{L-глутаминовая кислота}}{H_2N-CH(CO_2H)-CH_2-CH_2-CO_2H} + \underset{\text{щавелевоуксусная кислота}}{HO_2C-C(=O)-CH_2-CO_2H} \rightleftarrows \underset{\alpha\text{-кетоглутаровая кислота}}{HO_2C-C(=O)-CH_2-CH_2-CO_2H} + \underset{\text{L-аспарагиновая кислота}}{H_2N-CH(CO_2H)-CH_2-CO_2H}$$

Биологическое переаминирование — это последовательность сложных реакций, важными промежуточными соединениями в которых являются имины.

Полуацеталь. *гем*-Оксиэфир; обычно его получают в результате реакции альдегида с 1 молем спирта. Если вместо альдегида взять кетон, получится полукеталь, хотя и его часто называют полуацеталем.

$$\underset{\text{полуацеталь}}{RO-CH(R')-OH} \qquad \underset{\text{полукеталь}}{RO-C(R')(R')-OH}$$

оба эти соединения можно назвать полуацеталями

Правило Крама. Правило, позволяющее предсказать продукты нуклеофильного присоединения к карбонильной группе, находящейся по соседству с хиральным центром.

Реакция Канниццаро. Катализируемая основаниями реакция диспропорционирования между двумя альдегидами, которые не содержат водородных атомов при атоме углерода, соседнем с карбонильной группой. В результате реакции образуются спирт и соль карбоновой кислоты.

$$2\ \underset{\text{м-метоксибензальдегид}}{m\text{-}CH_3O-C_6H_4-CHO} \xrightarrow{\text{50\%-ный NaOH}} \underset{\text{м-метоксибензоат натрия}}{m\text{-}CH_3O-C_6H_4-CO_2^{\ominus}Na^{\oplus}} + \underset{\text{м-метоксибензиловый спирт}}{m\text{-}CH_3O-C_6H_4-CH_2OH}$$

Реакция Кижнера — Вольфа. Восстановление карбонильной группы действием щелочи на гидразон при высокой температуре. Эту реакцию чаще проводят в *модификации Хуан-Минлона*, не выделяя гидразон, а осуществляя все реакции в одном и том же реакционном сосуде.

$$R_2C=O + H_2N-NH_2 \rightarrow R_2C=N-NH_2 \xrightarrow[200^\circ C]{OH^{\ominus}} R_2CH_2 + N_2$$

Сопряженное присоединение. Присоединение к сопряженной функциональной группе. Наиболее часто встречается присоединение к двойной углерод-углеродной связи, которая сопряжена с карбонильной группой. Однако двойная связь может быть «активирована» и другими группами. Ниже показан пример сопряженного присоединения бромистого водорода к двойной углерод-углеродной связи, активированной группой $-C(O)OCH_3$.

Общая реакция:

$$CH_2=CH-C(=O)-OCH_3 + HBr \xrightarrow[0^\circ C]{} BrCH_2CH_2C(=O)-OCH_3$$

Механизм:

$$CH_2{=}CH{-}C(=O)OCH_3 \underset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows} CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}(OH)OCH_3 \longleftrightarrow \overset{\oplus}{C}H_2{-}CH{=}C(OH)OCH_3 \xrightarrow{Br^{\ominus}} BrCH_2CH{=}C(OH)OCH_3 \rightleftarrows BrCH_2CH_2C(=O)OCH_3$$

Циангидрин. Соединение, содержащее гидроксильную и циангруппу, связанные с одним и тем же атомом углерода. Циангидрины получают присоединением цианистого водорода к карбонильной группе.

ЗАДАЧИ

20. Назовите следующие соединения:

а) CH_3CHO

б) CH_2O

в) C_6H_5CHO

г) $C_6H_5COC_6H_5$

д) $C_6H_5COCH_3$

е) $Cl{-}C_6H_{10}{-}CHO$ [циклогексан, 1,4-]

ж) $H_2C{=}NH$

з) циклогексанон

и) $CH_3CH_2C(O)CH_2C_6H_5$

к) $CH_3CH{=}CHC(O)CH_2Cl$

л) Cl_3CCHO

м) 1,3-диоксолан [цикл с двумя O]

н) $CH_3{-}C(=N{-}NHC_6H_5){-}CH_3$

о) $(CH_3)_2C{=}CHC(O)CH_3$

п) $C_6H_5CH{=}CHCHO$

21. При какой комбинации субстрата и окислителя можно получить после соответствующей обработки следующие соединения?

а) CH_3COCH_3

б) $CH_3COCH_2CH_3$

в) $CH_2{=}CHCHO$

г) $CH_3C(O)(CH_2)_4C(O)CH_3$

д) $OHC(CH_2)_4CHO$

е) циклогексенон [кольцо с C=O и двойной связью]

ж) циклогексадиенон [кольцо с C=O и двойными связями]

з) бензальдегид с заместителем $CH{=}CH_2$ в кольце

22. Напишите уравнения приведенных ниже реакций. Укажите, в каких случаях реакция не пойдет.

а) ацетон + $Mg\cdot Hg$
б) ацетофенон + $Mg\cdot Hg$
в) ди-*трет*-бутилкетон + $NaHSO_3$ (водн.)
г) циклогексанон + гидроксиламин (NH_2OH) + HCl (разб.)
д) 1-пропин + $LiAlH_4$
е) 2,2-диметоксипропан + $OH^{\ominus}/H_2O$
ж) формальдегид + H_2O
з) акролеин + H_2/Pt (1 моль)
и) акролеин + $LiAlH_4$
к) 1,3-циклопентандион + гидразин
л) 1-пропин + $H_2SO_4/HgSO_4/H_2O$
м) 2-гексин + $H_2SO_4/HgSO_4/H_2O$
н) циклогексанкарбоксальдегид + $NaBH_4/H_2O$
о) ацетон + CO/H_2O + нагревание, а затем $H_2O_2/OH^{\ominus}$
п) 3-гексанон + семикарбазид + HCl (разб.)
р) хлоральгидрат + бисульфит натрия
с) метилвинилкетон + $LiAlH_4$
т) $CH_3C(O)CH_3$ + H_2/Pt
у) этаналь + этанол (избыток) + $H^{\oplus}$
ф) этаналь + этанол (избыток) + $OH^{\ominus}$
х) триметилуксусный альдегид (2,2-диметилпропаналь) + $OH^{\ominus}$
ц) метанальдиэтилацеталь + метанол (избыток) + $H^{\oplus}$
ч) акролеин + циклопентадиен
ш) $CH_3CH_2CO_2H$ + $LiAlH_4$
щ) CH_3CN + $LiAl(OC_2H_5)_3H$
ъ) CH_3CN + циклогексилмагнийбромид (—70° C), затем H_2O
ы) CH_3CN + $LiAlH_4$ (избыток), затем H_2O
ь) $LiAlH_4$ + CH_3CN (избыток), затем H_2O
э) норборнен + BH_3, затем CO/H_2O + нагревание, затем $H_2O_2/OH^{\ominus}$
ю) три-*изо*-бутилборан + 3-пентен-2-он
я) трифенилацетальдегид + формальдегид + $OH^{\ominus}$
аа) 3,3-диметил-2-бутанол + H_2SO_4 (разб.)
бб) 2,3-диметоксипропан + $H_2O/H^{\oplus}$
вв) *цис*-4,5-диметил-1,3-диоксолан + H_2SO_4 (разб.)
гг) *транс*-4,5-диметил-1,3-диоксолан + H_2SO_4 (разб.)
дд) этиленоксид (избыток) + H_2SO_4 (разб.)
ее) триоксан + нагревание

23. При какой комбинации субстрата и реактива Гриньяра можно получить после соответствующей обработки каждое из перечисленных ниже соединений?

а) этанол
б) изопропанол
в) дифенилкарбинол
г) *трет*-бутиловый спирт
д) 1-метилциклогексанол
е) циклогексилкарбинол
ж) 3-бутен-2-ол

Какие из этих соединений окисляются: а) MnO_2 при 25° C; б) реактивом Саретта? Какие продукты при этом образуются?

24. Как можно синтезировать перечисленные ниже соединения, исходя из циклогексанона и любых других необходимых продуктов?

а) OH
б)
в) D D
г) Cl
д) D
е) CH_3 OH

ж) OH OH

о)

з) OH

п)

и) OH D

р) $HO_2C(CH_2)_4CO_2H$

к)

с) O —O—S— O

л) N—NH_2

т) O —O—S—O— O

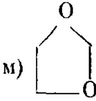
м) N—N

у) CN

н) OCH_3 OCH_3

ф) CHO

25. Предложите схемы синтеза перечисленных ниже продуктов, исходя из органических соединений, содержащих не более двух атомов углерода, и используя любые необходимые неорганические реагенты.

а) $CH_3CH(OH)CH_3$
б) $CH_3CH_2CH_2OH$
в) $CH_3C{\equiv}CH$
г) $CH_3C(O)CH_3$
д) $(CH_3)_2C(OCH_3)_2$
е) $(CH_3)_2C(OH)C(CH_3)_2OH$
ж) $CH_2{=}CHCH_2OH$
з) $CH_2{=}CHCHO$
и) $CH_2{=}CHCH_2OH$
к) $CH_3CH_2CH_2CHO$
л) $BrCH_2CH_2CHO$
м) 

н) O CH_3 O
о) O O H_3C
п) O CH_3 O CH_3

26. Предложите схемы синтеза из органических соединений бора: а) спиртов; б) альдегидов; в) кетонов. Не ограничивайтесь только теми реакциями, которые приведены в данной главе.

27. Дибенал (2,4-дихлорбензиловый спирт) обладает антибактериальной активностью и применяется в качестве антисептика. Как можно синтезировать его, исходя из:

а) бензола; б) бензальдегида; в) бензойной кислоты?

2,4-дихлорбензиловый спирт
(дибенал)

28. Студент синтезировал оксим фенилэтилкетона и обнаружил, проверяя чистоту продукта, что получил *два* разных вещества, каждое из которых соответствует оксиму фенилэтилкетона. Что это за вещества?

29. От четырех склянок, в которых находились изопропилбромид, метилэтилкетон, бутаналь и гексан, отклеились этикетки. Как узнать, какое вещество находится в каждой из склянок? У вас нет образцов этих соединений, с которыми вы могли бы сравнить содержимое склянок.

30. Пуберуловая кислота — антибиотик, выделенный из плесневого гриба *Penicillium puberulum*,— растворима в водных кислотах. Почему?

31. Объясните причину, по которой трихлорацетальдегид не вступает в реакцию Канниццаро, несмотря на отсутствие α-водородных атомов. (*Примечание*: трихлорацетальдегид реагирует с сильными основаниями, но при этом реакция диспропорционирования не имеет места.)

32. Предскажите абсолютную конфигурацию хирального центра, который появляется в результате каждой из приведенных ниже реакций присоединения реактивов Гриньяра. Считайте, что эти реакции подчиняются правилу Крама.

а) (**R**)-3-фенилбутаналь + CH_3MgX
б) (S)-3-фенил-2-бутанон + $LiAlH_4$
в) (R)-3-фенилбутаналь + $LiAlD_4$
г) (S)-2-фенил-3-пентанон + CH_3MgX
д) (R)-2-метилциклопентанон + $LiAlH_4$
е) (**R**)-2-метилциклопентанон + $LiAlD_4$

33. Студент должен был синтезировать дифенилкарбинол из бензальдегида и фенилмагнийбромида. Чтобы получить побольше конечного продукта, студент без ведома преподавателя взял избыток бензальдегида. По окончании реакции он провел все необходимые операции, в том числе промывание водным раствором бисульфита натрия, и один из всей группы получил белый кристаллический осадок. Удивленный, он показал осадок преподавателю и рассказал ему, как работал, скрыв только, что взял избыток бензальдегида, но преподаватель сам об этом догадался. Каким образом?

34. Водные растворы глутарового альдегида применяются в медицине в качестве антисептического средства, убивающего бактерии, вирусы и споры микроорганизмов. Как показывают ЯМР-спектры, основным компонентом 25%-ного раствора глутарового альдегида является циклический гидрат. а) Напишите механизм его образования и обратного превращения в глутаровый альдегид. б) Сколько возможно циклических гидратов глутарового альдегида?

$$HC(=O)(CH_2)_3C(=O)H + H_2O \underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}}$$ циклический гидрат

глутаровый альдегид — циклический гидрат

35. (—)-Сорбоза — простейший сахар, сладость которого почти такая же, как у обычного сахара. В растворе сорбоза существует в форме, показанной ниже. а) Является ли она полукеталем? б) Если является, то укажите «скрытый» карбонильный углерод.

(—)-сорбоза

Сорбоза взаимодействует с ацетоном в присутствии кислоты с образованием соединения $C_{12}H_{20}O_6$, которое содержит только одну гидроксильную группу. Это соединение представляет собой конденсированную трициклическую систему, каждое кольцо которой является гетероциклом. в) Предложите структуру этого соединения. (*Примечание*: постройте модели, которые вам помогут.)

36. Протонированные кетоны содержат положительно заряженный атом кислорода. Несмотря на это, нуклеофильная атака направлена на атом углерода, а не кислорода. Объясните.

37. Огневка пчелиная большая (*Galleria mellonella*) выделяет ундеканаль в качестве полового атрактанта. Исходя из 1-нонанола и используя любые необходимые реагенты, предложите схему синтеза ундеканаля.

38. Двупарноногое *Apheloria corrugata*, защищаясь от врагов, выбрасывает цианистый водород. Поскольку это соединение очень токсично, животное хранит яд в виде циангидрина бензальдегида. При появлении опасности животное выпускает циангидрин в полость, где он разлагается на бензальдегид и цианистый водород. В тот же момент животное выбрасывает смесь в сторону нападающего врага. Исходя из бензола, метана и любых необходимых неорганических реагентов (включая цианистый водород), предложите схему синтеза циангидрина бензальдегида.

39. Предложенный ниже механизм присоединения по правилу Марковникова является ионным. Несмотря на то что промежуточный карбокатион вторичный, *этот механизм не реализуется*. Почему?

$$CH_2{=}CH{-}CHO \xrightarrow{H^{\oplus}} [CH_3{-}\overset{+}{C}H{-}CHO] \xrightarrow{Cl^{\ominus}} CH_3{-}CHCl{-}CHO$$

(О том, что происходит на самом деле, см. разд. 17.9).

40. Напишите механизм каждой из стадий показанного ниже синтеза α,β-ненасыщенных метилкетонов.

[Схема: циклогексанон + LiC≡CH —(H_2O)→ 1-этинилциклогексанол (OH, C≡CH) —($H^{\oplus}$)→ 1-ацетилциклогексен (C(=O)–CH_3)]

41. Чем объясняется следующий порядок устойчивости 1,1-диолов к дегидратации?

[Схема: циклопропан-1,1-диол > циклобутан-1,1-диол > циклопентан-1,1-диол]

42. Нингидрин, который дает окрашивание с аминокислотами представляет собой гидрат гидриндантриона. Почему этот гидрат отличается устойчивостью? Почему приведенная ниже структура является наиболее вероятной для гидрата?

[Схема: гидриндантрион ⇌(H_2O) нингидрин (2,2-дигидрокси-1,3-индандион)]

гидриндантрион нингидрин

43. а) Напишите механизм изображенного ниже превращения глюкозы в дитиоацеталь.

[Схема: D-глюкоза (CHO, H–C–OH, HO–C–H, H–C–OH, H–C–OH, CH_2OH) + $2CH_3CH_2SH$ (этилмеркаптан) —($H^{\oplus}$)→ $CH(SC_2H_5)_2$, H–C–OH, HO–C–H, H–C–OH, H–C–OH, CH_2OH]

В результате аналогичного биохимического процесса глицеральдегид-3-фосфат превращается в тиополуацеталь, связанный с ферментом. б) Напишите механизм этой реакции.

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OPO_3H_2 \end{array} + HS\text{—фермент} \rightleftharpoons \begin{array}{c} OH \\ | \\ H-C-S\text{—фермент} \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OPO_3H_2 \end{array}$$

глицеральдегид-3-фосфат — комплекс тиополуацеталя с ферментом

44. Напишите механизм приведенного ниже синтеза инона. (*Примечание*: перечитайте гл. 10.)

$$CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CMgBr + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \longrightarrow \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} CH_3(CH_2)_4C{\equiv}C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

3-нонин-2-он

45. В синтезе аминокислот, по Штрекеру, альдегид превращают в аминокислоту через аминонитрил. Напишите механизм образования аминонитрила.

$$C_6H_5-CHO + NH_3 + HCN \longrightarrow C_6H_5-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-CN \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_6H_5-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-CO_2H$$

аминонитрил — аминокислота

46. Ниже показана перегруппировка Амадори, в результате которой шестичленный азотный аналог полуацеталя дает пятичленный полуацеталь. Напишите механизмы возможно большего числа стадий. Реакция идет в водной среде.

азотный аналог полуацеталя $\overset{a}{\rightleftharpoons}$ (открытая форма, $CH{=}NH$) $\overset{б}{\rightleftharpoons}$ (енамин, $C-NH_2$) $\overset{в}{\rightleftharpoons}$ (кетон, CH_2NH_2) $\overset{г}{\rightleftharpoons}$ (пятичленный полуацеталь, CH_2NH_2)

47. Нарисуйте структурные формулы соединений А — Г и напишите механизмы реакций их образования.

$$\text{акролеин} + HCl \xrightarrow{C_2H_5OH} А(C_3H_5ClO) \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl} Б(C_7H_{15}ClO_2)$$

$$Б \xrightarrow{OH^{\ominus}} В(C_7H_{14}O_2)$$

$$\text{глицеральдегид} \xleftarrow[\text{разб.}]{H_3O^{\oplus}} Г(C_7H_{16}O_4) \xleftarrow[OH^{\ominus}]{KMnO_4} В(C_7H_{14}O_2)$$

48. Карбонильные соединения реагируют с PCl_5, давая *гем*-дигалогенпроизводные. Напишите механизм этой реакции. (PCl_5 можно рассматривать как $PCl_4^{\oplus}\,PCl_6^{\ominus}$.)

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R + PCl_5 \longrightarrow R-\underset{Cl}{\overset{Cl}{C}}-R + Cl_3P{=}O$$

49. При взаимодействии метил-β-рибофуранозида с ацетоном образуется продукт присоединения, который разлагается кислотами, но устойчив к действию щелочей. а) Напишите механизм этой реакции. б) Почему в ней участвуют именно *данные* две гидроксильные группы?

$$\text{метил-}\beta\text{-рибофуранозид} + (CH_3)_2C{=}O \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{(2,3-O-изопропилиденовое производное)} + H_2O$$

метил-β-рибофуранозид

50. Ниже изображена структурная формула уридина, важного компонента нуклеиновых кислот. (Нуклеиновые кислоты — это биологические полимеры, передающие генетическую информацию от одного поколения к другому.) Уридин содержит «скрытую» карбонильную группу. а) Найдите атом углерода, с которым она соединена. б) Как можно освободить эту карбонильную группу?

уридин

51. Спектроскопический анализ водного раствора 4-оксибутаналя позволяет обнаружить только 6% ожидаемых альдегидных групп. Чем это объясняется? В какой форме находятся остальные альдегидные группы (94%)?

52. Полуацетали окисляются в сложные эфиры под действием галогена в водном растворе щелочи. Напишите механизм реакции. (Это важный процесс в химии углеводов.)

$$R{-}CH(OH){-}OR' + Br_2 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O} R{-}C(=O){-}OR'$$

полуацеталь эфир

53. Циклоалканоны по скорости восстановления в соответствующие спирты под действием борогидрида натрия можно расположить в следующем порядке: циклопентанон < циклогексанон < циклобутанон. Чем объясняется эта последовательность?

54. «Любая необратимая реакция *должна* быть кинетически контролируемой». Согласны ли вы с этим утверждением? Приведите доводы в пользу вашей точки зрения.

55. В некоторых случаях реакция Канниццаро протекает с участием соединения 3 как донора гидрид-иона. Почему следует ожидать, что 3 — лучший донор гидрид-иона, чем 2?

$$\underset{\mathbf{1}}{R{-}C(=O){-}H} \underset{}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftarrows}} \underset{\mathbf{2}}{R{-}CH(O^{\ominus})(OH)} \overset{OH^{\ominus}}{\rightleftarrows} \underset{\mathbf{3}}{R{-}CH(O^{\ominus})_2}$$

56. Предложите механизм реакции между альдегидом и ортоэфиром [соединением типа $RC(OR)_3$] с образованием ацеталя, протекающей под действием кислот. Пример показан ниже.

$$CH_3CHO + HC(OCH_3)_3 \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3CH(OCH_3)_2 + H{-}C(=O){-}OCH_3$$

ортомуравьиный эфир диметилацеталь ацетальдегида метилформиат

Механизм:

$$CH_2{=}CH{-}C(=O)OCH_3 \underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows}} CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}(OH)OCH_3 \longleftrightarrow \overset{\oplus}{C}H_2{-}CH{=}C(OH)OCH_3 \xrightarrow{Br^{\ominus}} BrCH_2CH{=}C(OH)OCH_3 \rightleftarrows BrCH_2CH_2C(=O)OCH_3$$

Циангидрин. Соединение, содержащее гидроксильную и циангруппу, связанные с одним и тем же атомом углерода. Циангидрины получают присоединением цианистого водорода к карбонильной группе.

ЗАДАЧИ

20. Назовите следующие соединения:

а) CH_3CHO

б) CH_2O

в) C_6H_5CHO

г) $C_6H_5COC_6H_5$ (бензольные кольца, соединённые группой CO)

д) $C_6H_5COCH_3$

е) $Cl{-}C_6H_{10}{-}CHO$ (4-хлорциклогексан-1-карбальдегид)

ж) $H_2C{=}NH$

з) циклогексанон

и) $CH_3CH_2C(O)CH_2C_6H_5$

к) $CH_3CH{=}CHC(O)CH_2Cl$

л) Cl_3CCHO

м) 1,3-диоксан (цикл с двумя атомами O)

н) $CH_3{-}C({=}N{-}NHC_6H_5){-}CH_3$

о) $(CH_3)_2C{=}CHC(O)CH_3$

п) $C_6H_5CH{=}CHCHO$

21. При какой комбинации субстрата и окислителя можно получить после соответствующей обработки следующие соединения?

а) CH_3COCH_3

б) $CH_3COCH_2CH_3$

в) $CH_2{=}CHCHO$

г) $CH_3C(O)(CH_2)_4C(O)CH_3$

д) $OHC(CH_2)_4CHO$

е) циклогексенон (кольцо с C=O и двойной связью)

ж) циклогексадиенон (кольцо с C=O и двойной связью)

з) CHO — бензольное кольцо — $CH{=}CH_2$ (м-винилбензальдегид)

22. Напишите уравнения приведенных ниже реакций. Укажите, в каких случаях реакция не пойдет.

а) ацетон + $Mg \cdot Hg$
б) ацетофенон + $Mg \cdot Hg$
в) ди-*трет*-бутилкетон + $NaHSO_3$ (водн.)
г) циклогексанон + гидроксиламин (NH_2OH) + HCl (разб.)
д) 1-пропин + $LiAlH_4$
е) 2,2-диметоксипропан + $OH^{\ominus}/H_2O$
ж) формальдегид + H_2O
з) акролеин + H_2/Pt (1 моль)
и) акролеин + $LiAlH_4$
к) 1,3-циклопентандион + гидразин
л) 1-пропин + $H_2SO_4/HgSO_4/H_2O$
м) 2-гексин + $H_2SO_4/HgSO_4/H_2O$
н) циклогексанкарбоксальдегид + $NaBH_4/H_2O$
о) ацетон + CO/H_2O + нагревание, а затем $H_2O_2/OH^{\ominus}$
п) 3-гексанон + семикарбазид + HCl (разб.)
р) хлоральгидрат + бисульфит натрия
с) метилвинилкетон + $LiAlH_4$
т) $CH_3C(O)CH_3$ + H_2/Pt
у) этаналь + этанол (избыток) + $H^{\oplus}$
ф) этаналь + этанол (избыток) + $OH^{\ominus}$
х) триметилуксусный альдегид (2,2-диметилпропаналь) + $OH^{\ominus}$
ц) метанальдиэтилацеталь + метанол (избыток) + $H^{\oplus}$
ч) акролеин + циклопентадиен
ш) $CH_3CH_2CO_2H$ + $LiAlH_4$
щ) CH_3CN + $LiAl(OC_2H_5)_3H$
ъ) CH_3CN + циклогексилмагнийбромид (—70° С), затем H_2O
ы) CH_3CN + $LiAlH_4$ (избыток), затем H_2O
ь) $LiAlH_4$ + CH_3CN (избыток), затем H_2O
э) норборнен + BH_3, затем CO/H_2O + нагревание, затем $H_2O_2/OH^{\ominus}$
ю) три-*изо*-бутилборан + 3-пентен-2-он
я) трифенилацетальдегид + формальдегид + $OH^{\ominus}$
аа) 3,3-диметил-2-бутанол + H_2SO_4 (разб.)
бб) 2,3-диметоксипропан + $H_2O/H^{\oplus}$
вв) *цис*-4,5-диметил-1,3-диоксолан + H_2SO_4 (разб.)
гг) *транс*-4,5-диметил-1,3-диоксолан + H_2SO_4 (разб.)
дд) этиленоксид (избыток) + H_2SO_4 (разб.)
ее) триоксан + нагревание

23. При какой комбинации субстрата и реактива Гриньяра можно получить после соответствующей обработки каждое из перечисленных ниже соединений?

а) этанол
б) изопропанол
в) дифенилкарбинол
г) *трет*-бутиловый спирт
д) 1-метилциклогексанол
е) циклогексилкарбинол
ж) 3-бутен-2-ол

Какие из этих соединений окисляются: а) MnO_2 при 25° С; б) реактивом Саретта? Какие продукты при этом образуются?

24. Как можно синтезировать перечисленные ниже соединения, исходя из циклогексанона и любых других необходимых продуктов?

а) OH
б)
в) D, D
г) Cl
д) D
е) CH_3, OH

ж) OH OH

з) OH

и) OH D

к)

л) N—NH_2

м) N—N

н) OCH_3 OCH_3

о)

п)

р) $HO_2C(CH_2)_4CO_2H$

с) O ‖ —O—S— ‖ O

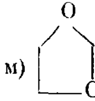
т) O ‖ —O—S—O— ‖ O

у) CN

ф) CHO

25. Предложите схемы синтеза перечисленных ниже продуктов, исходя из органических соединений, содержащих не более двух атомов углерода, и используя любые необходимые неорганические реагенты.

а) $CH_3CH(OH)CH_3$
б) $CH_3CH_2CH_2OH$
в) $CH_3C{\equiv}CH$
г) $CH_3C(O)CH_3$
д) $(CH_3)_2C(OCH_3)_2$
е) $(CH_3)_2C(OH)C(CH_3)_2OH$
ж) $CH_2{=}CHCH_2OH$
з) $CH_2{=}CHCHO$
и) $CH_2{=}CHCH_2OH$
к) $CH_3CH_2CH_2CHO$
л) $BrCH_2CH_2CHO$

м) 

н) O O CH_3

о) O O H_3C

п) O O CH_3 CH_3

26. Предложите схемы синтеза из органических соединений бора: а) спиртов; б) альдегидов; в) кетонов. Не ограничивайтесь только теми реакциями, которые приведены в данной главе.

27. Дибенал (2,4-дихлорбензиловый спирт) обладает антибактериальной активностью и применяется в качестве антисептика. Как можно синтезировать его, исходя из:

а) бензола; б) бензальдегида; в) бензойной кислоты?

$Cl-C_6H_3(Cl)-CH_2OH$

2,4-дихлорбензиловый спирт
(дибенал)

28. Студент синтезировал оксим фенилэтилкетона и обнаружил, проверяя чистоту продукта, что получил *два* разных вещества, каждое из которых соответствует оксиму фенилэтилкетона. Что это за вещества?

29. От четырех склянок, в которых находились изопропилбромид, метилэтилкетон, бутаналь и гексан, отклеились этикетки. Как узнать, какое вещество находится в каждой из склянок? У вас нет образцов этих соединений, с которыми вы могли бы сравнить содержимое склянок.

30. Пуберуловая кислота — антибиотик, выделенный из плесневого гриба *Penicillium puberulum*,— растворима в водных кислотах. Почему?

HO_2C OH O HO OH

31. Объясните причину, по которой трихлорацетальдегид не вступает в реакцию Канниццаро, несмотря на отсутствие α-водородных атомов. (*Примечание*: трихлорацетальдегид реагирует с сильными основаниями, но при этом реакция диспропорционирования не имеет места.)

32. Предскажите абсолютную конфигурацию хирального центра, который появляется в результате каждой из приведенных ниже реакций присоединения реактивов Гриньяра. Считайте, что эти реакции подчиняются правилу Крама.

а) (**R**)-3-фенилбутаналь + CH_3MgX
б) (**S**)-3-фенил-2-бутанон + $LiAlH_4$
в) (**R**)-3-фенилбутаналь + $LiAlD_4$
г) (**S**)-2-фенил-3-пентанон + CH_3MgX
д) (**R**)-2-метилциклопентанон + $LiAlH_4$
е) (**R**)-2-метилциклопентанон + $LiAlD_4$

33. Студент должен был синтезировать дифенилкарбинол из бензальдегида и фенилмагнийбромида. Чтобы получить побольше конечного продукта, студент без ведома преподавателя взял избыток бензальдегида. По окончании реакции он провел все необходимые операции, в том числе промывание водным раствором бисульфита натрия, и один из всей группы получил белый кристаллический осадок. Удивленный, он показал осадок преподавателю и рассказал ему, как работал, скрыв только, что взял избыток бензальдегида, но преподаватель сам об этом догадался. Каким образом?

34. Водные растворы глутарового альдегида применяются в медицине в качестве антисептического средства, убивающего бактерии, вирусы и споры микроорганизмов. Как показывают ЯМР-спектры, основным компонентом 25%-ного раствора глутарового альдегида является циклический гидрат. а) Напишите механизм его образования и обратного превращения в глутаровый альдегид. б) Сколько возможно циклических гидратов глутарового альдегида?

$$HC(=O)(CH_2)_3CH(=O) + H_2O \underset{}{\overset{H^\oplus}{\rightleftharpoons}}$$ H, HO, O, H, OH

глутаровый альдегид — циклический гидрат

35. (—)-Сорбоза — простейший сахар, сладость которого почти такая же, как у обычного сахара. В растворе сорбоза существует в форме, показанной ниже. а) Является ли она полукеталем? б) Если является, то укажите «скрытый» карбонильный углерод.

H O OH; HOH_2C H HO CH_2OH; OH H — **(—)-сорбоза**

Сорбоза взаимодействует с ацетоном в присутствии кислоты с образованием соединения $C_{12}H_{20}O_6$, которое содержит только одну гидроксильную группу. Это соединение представляет собой конденсированную трициклическую систему, каждое кольцо которой является гетероциклом. в) Предложите структуру этого соединения. (*Примечание*: постройте модели, которые вам помогут.)

36. Протонированные кетоны содержат положительно заряженный атом кислорода. Несмотря на это, нуклеофильная атака направлена на атом углерода, а не кислорода. Объясните.

37. Огневка пчелиная большая (*Galleria mellonella*) выделяет ундеканаль в качестве полового атрактанта. Исходя из 1-нонанола и используя любые необходимые реагенты, предложите схему синтеза ундеканаля.

38. Двупарноногое *Apheloria corrugata*, защищаясь от врагов, выбрасывает цианистый водород. Поскольку это соединение очень токсично, животное хранит яд в виде циангидрина бензальдегида. При появлении опасности животное выпускает циангидрин в полость, где он разлагается на бензальдегид и цианистый водород. В тот же момент животное выбрасывает смесь в сторону нападающего врага. Исходя из бензола, метана и любых необходимых неорганических реагентов (включая цианистый водород), предложите схему синтеза циангидрина бензальдегида.

39. Предложенный ниже механизм присоединения по правилу Марковникова является ионным. Несмотря на то что промежуточный карбокатион вторичный, *этот механизм не реализуется*. Почему?

$$CH_2{=}CH{-}CHO \xrightarrow{H^{\oplus}} [CH_3{-}\overset{+}{C}H{-}CHO] \xrightarrow{Cl^{\ominus}} CH_3{-}CHCl{-}CHO$$

(О том, что происходит на самом деле, см. разд. 17.9).

40. Напишите механизм каждой из стадий показанного ниже синтеза α,β-ненасыщенных метилкетонов.

$$\text{циклогексанон} + LiC{\equiv}CH \xrightarrow{H_2O} \text{1-этинилциклогексанол (OH, } C{\equiv}CH) \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{1-ацетилциклогексен } (C(=O){-}CH_3)$$

41. Чем объясняется следующий порядок устойчивости 1,1-диолов к дегидратации?

$$\text{циклопропан-1,1-диол} > \text{циклобутан-1,1-диол} > \text{циклопентан-1,1-диол}$$

42. Нингидрин, который дает окрашивание с аминокислотами представляет собой гидрат гидриндантриона. Почему этот гидрат отличается устойчивостью? Почему приведенная ниже структура является наиболее вероятной для гидрата?

$$\text{гидриндантрион} \underset{}{\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}} \text{нингидрин (2,2-дигидрокси-1,3-индандион)}$$

гидриндантрион — нингидрин

43. а) Напишите механизм изображенного ниже превращения глюкозы в дитиоацеталь.

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ HO{-}C{-}H \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ CH_2OH \end{array} + \underset{\text{этилмеркаптан}}{2CH_3CH_2SH} \xrightarrow{H^{\oplus}} \begin{array}{c} CH(SC_2H_5)_2 \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ HO{-}C{-}H \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ CH_2OH \end{array}$$

В результате аналогичного биохимического процесса глицеральдегид-3-фосфат превращается в тиополуацеталь, связанный с ферментом. б) Напишите механизм этой реакции.

$$\begin{matrix}CHO\\ |\\ H-C-OH\\ |\\ CH_2OPO_3H_2\end{matrix} + HS\text{—фермент} \rightleftharpoons \begin{matrix}OH\\ |\\ H-C-S\text{—фермент}\\ |\\ H-C-OH\\ |\\ CH_2OPO_3H_2\end{matrix}$$

глицеральдегид-3-фосфат — комплекс тиополуацеталя с ферментом

44. Напишите механизм приведенного ниже синтеза инона. (*Примечание*: перечитайте гл. 10.)

$$CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CMgBr + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \longrightarrow \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} CH_3(CH_2)_4C{\equiv}C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

3-нонин-2-он

45. В синтезе аминокислот, по Штрекеру, альдегид превращают в аминокислоту через аминонитрил. Напишите механизм образования аминонитрила.

$$C_6H_5-CHO + NH_3 + HCN \longrightarrow C_6H_5-\underset{NH_2}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-CN \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_6H_5-\underset{NH_2}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H$$

аминонитрил — аминокислота

46. Ниже показана перегруппировка Амадори, в результате которой шестичленный азотный аналог полуацеталя дает пятичленный полуацеталь. Напишите механизмы возможно большего числа стадий. Реакция идет в водной среде.

азотный аналог полуацеталя $\overset{а}{\rightleftharpoons}$ (открытая форма, $CH{=}NH$) $\overset{б}{\rightleftharpoons}$ (енамин, $C{=}C(OH)-NH_2$) $\overset{в}{\rightleftharpoons}$ (кетон, CH_2NH_2, $C{=}O$) $\overset{г}{\rightleftharpoons}$ (пятичленный полуацеталь, CH_2NH_2)

47. Нарисуйте структурные формулы соединений А — Г и напишите механизмы реакций их образования.

$$\text{акролеин} + HCl \xrightarrow{C_2H_5OH} А(C_3H_5ClO) \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl} Б(C_7H_{15}ClO_2)$$

$$Б \xrightarrow{OH^{\ominus}} В(C_7H_{14}O_2) \xrightarrow[OH^{\ominus}]{KMnO_4} Г(C_7H_{16}O_4) \xrightarrow[\text{разб.}]{H_3O^{\oplus}} \text{глицеральдегид}$$

48. Карбонильные соединения реагируют с PCl_5, давая *гем*-дигалогенпроизводные. Напишите механизм этой реакции. (PCl_5 можно рассматривать как $PCl_4^{\oplus}PCl_6^{\ominus}$.)

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R + PCl_5 \longrightarrow R-\underset{Cl}{\underset{|}{\overset{Cl}{\overset{|}{C}}}}-R + Cl_3P{=}O$$

49. При взаимодействии метил-β-рибофуранозида с ацетоном образуется продукт присоединения, который разлагается кислотами, но устойчив к действию щелочей. а) Напишите механизм этой реакции. б) Почему в ней участвуют именно *данные* две гидроксильные группы?

$$\text{метил-}\beta\text{-рибофуранозид} + (CH_3)_2C{=}O \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{продукт} + H_2O$$

метил-β-рибофуранозид

50. Ниже изображена структурная формула уридина, важного компонента нуклеиновых кислот. (Нуклеиновые кислоты — это биологические полимеры, передающие генетическую информацию от одного поколения к другому.) Уридин содержит «скрытую» карбонильную группу. а) Найдите атом углерода, с которым она соединена. б) Как можно освободить эту карбонильную группу?

уридин

51. Спектроскопический анализ водного раствора 4-оксибутаналя позволяет обнаружить только 6% ожидаемых альдегидных групп. Чем это объясняется? В какой форме находятся остальные альдегидные группы (94%)?

52. Полуацетали окисляются в сложные эфиры под действием галогена в водном растворе щелочи. Напишите механизм реакции. (Это важный процесс в химии углеводов.)

$$R{-}CH(OH)(OR') + Br_2 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O} R{-}C({=}O){-}OR'$$

полуацеталь — эфир

53. Циклоалканоны по скорости восстановления в соответствующие спирты под действием борогидрида натрия можно расположить в следующем порядке: циклопентанон < циклогексанон < циклобутанон. Чем объясняется эта последовательность?

54. «Любая необратимая реакция *должна* быть кинетически контролируемой». Согласны ли вы с этим утверждением? Приведите доводы в пользу вашей точки зрения.

55. В некоторых случаях реакция Канниццаро протекает с участием соединения 3 как донора гидрид-иона. Почему следует ожидать, что 3 — лучший донор гидрид-иона, чем 2?

$$\underset{1}{R{-}C({=}O){-}H} \underset{}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftarrows}} \underset{2}{R{-}C(O^{\ominus})(OH){-}H} \overset{OH^{\ominus}}{\rightleftarrows} \underset{3}{R{-}C(O^{\ominus})_2{-}H}$$

56. Предложите механизм реакции между альдегидом и ортоэфиром [соединением типа $RC(OR)_3$] с образованием ацеталя, протекающей под действием кислот. Пример показан ниже.

$$CH_3CHO + HC(OCH_3)_3 \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3CH(OCH_3)_2 + H{-}C({=}O){-}OCH_3$$

ортомуравьиный эфир — диметилацеталь ацетальдегида — метилформиат

57. Реакция формальдегида с аммиаком очень сложна и приводит к гексаметилентетрамину $C_6H_{12}N_4$.

$$4NH_3 + 6CH_2O \rightarrow C_6H_{12}N_4 + 6H_2O$$

В гексаметилентетрамине все атомы углерода находятся в метиленовых группах ($-CH_2-$) и все атомы азота одинаковым образом замещены $\begin{matrix} & C & \\ & | & \\ C- & N & . \\ & | & \\ & C & \end{matrix}$ Все атомы углерода и азота находятся в кольцевых системах. Спектральное изучение показало, что все метиленовые группы имеют идентичное окружение. Нарисуйте структуру гексаметилентетрамина (пользуйтесь моделями).

58. Предложите механизм следующей реакции:

$$H_2N-NH_2 + CH_2{=}CH-CHO \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{(цикл: пиразолин, N, NH)}$$

18. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ — ИХ КАРБАНИОНЫ И СПЕКТРЫ

18.1. ВВЕДЕНИЕ

Соединения, в которых по крайней мере один атом водорода присоединен к атому углерода, соседнему с карбонильной группой, могут существовать в двух изомерных формах. Изомер, содержащий карбонильную группу, называется *кето*-формой. Другой изомер не содержит карбонильной группы. Вместо нее имеется гидроксильная группа при двойной углерод-углеродной связи. Этот изомер называется *енольной* формой.

$$\underset{\text{кетоформа}}{-\overset{\overset{\displaystyle H}{|}}{\underset{|}{C}}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-} \rightleftarrows \underset{\text{енольная форма}}{\gt C=C\lt^{OH}}$$

равновесие между кето- и енольной формами

Кетоформа и енольная форма могут переходить друг в друга. Процесс в котором осуществляется переход кетоформы в енольную, называется **енолизацией**. Данная глава начинается с обсуждения явления енолизации и ее роли в некоторых химических реакциях. В частности, эта глава включает обсуждение роли енолизации при спиртовом брожении глюкозы.

Енолы образуют стабильные анионы, называемые енолят-ионами. Химия этих анионов будет рассмотрена в этой главе.

$$\gt C=C\lt^{\ddot{O}:^{\ominus}} \longleftrightarrow \gt\overset{\ominus}{C}:-C\lt^{\ddot{O}}$$

енолят-ион

Мы узнаем также, каким образом можно присоединить к атому углерода, соседнему с карбонильной группой, галоген или алкильную группу. Большое место в этой главе уделено альдольной конденсации — реакции, которую можно использовать для получения соединений с разветвленной цепью. В конце главы обсуждаются спектральные свойства альдегидов и кетонов.

18.2. ОБРАЗОВАНИЕ ЕНОЛОВ И ЕНОЛЯТ-ИОНОВ

Енолизация — это процесс перехода от кето-формы к енольной. Он важен как сам по себе, так и потому, что является частным случаем *таутомерии*. Этот термин является наиболее общим и описывает равновесие между частицами, различие которых характеризуется двумя основными чертами. Во-первых, они отличаются положением атома водорода, а во-вторых, взаимным расположением двойной и простой связи. Ниже представлен

наиболее общий пример такого равновесия:

$$>M{=}N{\diagup}^{Z-H} \rightleftarrows -\overset{H}{\underset{|}{M}}-N{\diagup}^{\!/\!/Z}$$

В данном разделе мы ограничимся обсуждением только енолизации. Для начала рассмотрим ряд простых реакций, механизм которых можно объяснить, используя идею енолизации.

ДЕЙТЕРИРОВАНИЕ 3-ФЕНИЛ-2-БУТАНОНА. Если растворить 3-фенил-2-бутанон в дейтерированном кислом или щелочном растворе (например, D_2O, CH_3OD, $OD^{\ominus}$), а затем опять выделить, кетон будет содержать дейтерий. Если реакция шла достаточно долго, все атомы водорода в α-положении по отношению к карбонильной группе окажутся замещенными на дейтерий. Однако, если реакцию остановить вскоре после того, как начался изотопный обмен, заместится лишь водород при атоме углерода, связанном с фенильной группой.

$$C_6H_5-\overset{H}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3+D_2O \xrightarrow[OD^{\ominus}]{D^{\oplus}\text{ или}} C_6H_5-\overset{D}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CD_3 \quad \text{длительная экспозиция}$$

3-фенил-2-бутанон

$$C_6H_5-\overset{H}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3+D_2O \xrightarrow[OD^{\ominus}]{D^{\oplus}\text{ или}} C_6H_5-\overset{D}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \quad \text{непродолжительная экспозиция}$$

Наблюдаемый изотопный обмен объясняется **енолизацией карбонильной группы,** о чем мы уже говорили, рассматривая гидратацию тройных связей (разд. 9.7).

Ниже представлен механизм этого катализируемого кислотами процесса. Заметьте, что на первой стадии происходит переход от кето-формы к енольной, которая содержит связь кислород — дейтерий. Только на второй стадии этого катализируемого кислотами процесса образуется связь углерод — дейтерий. Эта стадия представляет собой обратное превращение енольной формы в кетонную (теперь уже содержащую связь C—D).

$$H-\overset{H_5C_6}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + D-\overset{\oplus}{O}D_2 \rightleftarrows H-\overset{H_5C_6}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{:\overset{\oplus}{O}-D}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \;(+\,D_2O) \rightleftarrows \underset{H_3C}{\overset{H_5C_6}{}}\!>C{=}C<\!\underset{CH_3}{\overset{\ddot{O}D}{}}$$

кето-форма — енольная форма

$$D_2\overset{\oplus}{O}-D + \underset{H_3C}{\overset{H_5C_6}{}}\!>C{=}C<\!\underset{CH_3}{\overset{\ddot{O}-D}{}} \rightleftarrows D-\overset{H_5C_6}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

кето-форма

енолизация, катализируемая кислотами, приводит к включению дейтерия

Можно повторить этот процесс, используя атомы водорода метильной группы, связанной с карбонилом. Проделав это три раза, мы получим 3-фенил-2-бутанон, содержащий четыре связи C—D. Поскольку все три обмена

аналогичны, ниже показан только один из них.

$$D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(=O)-CH_2-H \rightleftharpoons D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(=\overset{\oplus}{O}D)-CH_2-H \rightleftharpoons D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(OD)=CH_2$$

енольная форма

$$D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(OD)=CH_2 \rightleftharpoons D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(=O)-CH_2D$$

кето-форма

---

1. Предложите механизм следующего превращения:

$$C_6H_5(CH_3)CD-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CD_2H \xrightarrow[D^{\oplus}]{D_2O} C_6H_5(CH_3)CD-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CD_3$$

2. Предложите механизм обмена дейтерия в следующем процессе:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2D + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

Как мы отмечали раньше, реакция включения дейтерия катализируется также и основаниями. Ниже приведена схема этой реакции. Заметьте, что на первой стадии этого процесса образуется анион енола, называемый *енолят-ионом*. На второй стадии енолят-ион отщепляет дейтерон от оксида дейтерия, что приводит к образованию связи C—D.

$$DO^{\ominus}: \rightarrow H-C(C_6H_5)(CH_3)-C(=O)-CH_3 \underset{}{\overset{-DOH}{\rightleftharpoons}} \ominus:C(C_6H_5)(CH_3)-C(=O)-CH_3 \leftrightarrow (H_5C_6)(H_3C)C=C(O^{\ominus})CH_3$$

енолят-ион

$$D-O-D \leftarrow \overset{\ominus}{:}C(H_5C_6)(H_3C)-C(=O)-CH_3 \rightleftharpoons D-C(H_5C_6)(H_3C)-C(=O)-CH_3 + OD^{\ominus}$$

енолизация, катализируемая основаниями, приводит к включению дейтерия

Атомы водорода метильной группы, связанной с карбонилом, обмениваются также в присутствии основания. Механизм обмена всех трех атомов водорода по существу одинаков. Поэтому ниже приводится путь только первого обмена.

$$D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(=O)-CH_2-H \leftarrow \overset{\ominus}{O}D \overset{-HOD}{\rightleftharpoons} D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(=O)-CH_2^{\ominus} \longleftrightarrow D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(O^{\ominus})=CH_2$$

енолят-ион

$$D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(=O)-CH_2^{\ominus} \rightarrow D-O-D \overset{-OD^{\ominus}}{\rightleftharpoons} D-C(C_6H_5)(CH_3)-C(=O)-CH_2D$$

3. Напишите механизм следующей реакции:

$$D-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{H_5C_6}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2D \xrightarrow[D_2O]{OD^{\ominus}} D-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{H_5C_6}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CHD_2$$

4. Напишите механизм обмена дейтерия в следующем процессе:

$$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2D \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$$

5. 3-Фенил-2-бутанон содержит четыре атома водорода, способных к обмену при действии $OD^{\ominus}/D_2O$. Наиболее легко обменивается единственный протон у атома С3, связанного с фенильной группой. а) Напишите все резонансные структуры аниона, полученного отщеплением протона С3 3-фенил-2-бутанона. б) Напишите все резонансные структуры аниона, полученного отщеплением одного из протонов от С1 3-фенил-2-бутанона. в) Какой из двух анионов более устойчив? г) Какой из двух анионов должен образовываться с большей легкостью? д) Какой из атомов водорода 3-фенил-2-бутанона должен обладать наиболее кислыми свойствами? е) Какое вы можете сделать заключение о кислотности протона и легкости, с которой он может замещаться на дейтерий в этих условиях?

6. Объясните, почему не происходит следующая реакция:

$$D-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{H_5C_6}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CD_3 \underset{D_2O}{\overset{OD^{\ominus}}{\not\rightarrow}} D-\underset{\underset{CD_3}{|}}{\overset{\overset{H_5C_6}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CD_3$$

(*Примечание*: рассмотрите устойчивость промежуточного аниона.)

Если исходный катион оптически активен, то в любых условиях реакции обмена (кислая или основная среда) он будет рацемизоваться. Причина потери оптической активности станет ясной, если принять во внимание геометрию енола и енолят-иона. В обоих случаях отсутствует хиральный центр! Поскольку обе частицы симметричны, они не могут привести к оптически активному соединению и образуется лишь рацемический продукт.

Рассмотрев результаты различных исследований механизмов этих реакций, химики пришли к следующим заключениям. В реакциях, протекающих через енолизацию, катализируемую кислотами, лимитирующей стадией является превращение протонированной кето-формы в енол.

$$-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{|}{C}}-\overset{\overset{\overset{\oplus}{O}-H}{\|}}{C}- \xrightarrow{\text{медленно}} \;>C=C<^{OH}$$

енол

В реакциях, протекающих через енолизацию, катализируемую основаниями, лимитирующей стадией является превращение кето-формы в енолят-ион.

$$-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{|}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}- \xrightarrow{\text{медленно}} \;>\overset{\ominus}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}- \longleftrightarrow \;>C=\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{C}-$$

основание$^{\ominus}$ (атакует H) — енолят-ион

3-Фенил-2-бутанон быстро реагирует с галогенами (хлором, бромом или иодом).

$$H-C(C_6H_5)(CH_3)-CO-CH_3 + X_2 \longrightarrow X-C(C_6H_5)(CH_3)-CO-CH_3$$

Реакция протекает в присутствии и кислот, и оснований. Первый атом галогена включается с той же скоростью, что и дейтерий. Поэтому можно предположить, что лимитирующая стадия галогенирования будет та же, что и в случае изотопного обмена. Механизмы этих реакций галогенирования приведены ниже. Как можно видеть из этих уравнений, галогенирование, катализируемое основаниями, включает образование енолят-иона. Этот ион затем выступает в качестве нуклеофила и атакует бром. Галогенирование, катализируемое кислотами, скорее протекает через образование енола, а не енолят-иона. На второй стадии двойная углерод-углеродная связь действует как нуклеофил и атакует бром.

галогенирование, катализируемое основанием

$$C_6H_5-CH(CH_3)-CO-CH_3 \xrightarrow[-H_2O]{OH^{\ominus}} C_6H_5-\overset{\ominus}{C}(CH_3)-CO-CH_3$$ (лимитирующая стадия)

$$C_6H_5-C^{\ominus}(CH_3)(COCH_3) + Br-Br \xrightarrow{-Br^{\ominus}} C_6H_5-CBr(CH_3)-CO-CH_3$$ (быстрая стадия)

галогенирование, катализируемое кислотой

$$C_6H_5-CH(CH_3)-CO-CH_3 \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O} (H_5C_6)(H_3C)C=C(OH)CH_3$$ (лимитирующая стадия)

$$(H_5C_6)(H_3C)C=C(OH)CH_3 + Br-Br \xrightarrow{-HBr} CH_3-CBr(C_6H_5)-CO-CH_3$$ (быстрая стадия)

В приведенных выше уравнениях показано включение только одного атома галогена в молекулу 3-фенил-2-бутанона. Поскольку 3-фенил-2-бутанон содержит четыре атома водорода, способных к енолизации, использование избытка галогена приводит к введению четырех атомов галогена.

$$H-C(C_6H_5)(CH_3)-CO-CH_3 + 4X_2 \xrightarrow{\text{кислота или основание}} X-C(C_6H_5)(CH_3)-CO-CX_3$$

---

7. Напишите механизмы следующих реакций:

а) $$Br-C(C_6H_5)(CH_3)-CO-CH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{Br_2} Br-C(C_6H_5)(CH_3)-CO-CH_2Br$$

б) $$Br-C(C_6H_5)(CH_3)-CO-CH_3 \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{Br_2} Br-C(C_6H_5)(CH_3)-CO-CH_2Br$$

8. Объясните, почему следующая реакция *НЕ* идет:

$$Br-\overset{H_5C_6}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{Br_2} Br-\overset{H_5C_6}{\underset{CH_2Br}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

9. Что означает приведенная ниже формула енолят-иона?

$$-\overset{\ominus}{\underset{|}{C}}-\overset{|\overline{O}}{\overset{|}{C}}-$$

10. Объясните, почему катализируемые кислотой реакции бромирования и иодирования ацетофенона $[C_6H_5C(O)CH_3]$ идут с одной и той же скоростью.

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ НА ЕНОЛИЗАЦИЮ. Лимитирующей стадией в процессе енолизации, катализируемой основаниями, является образование енолят-иона. Любое воздействие, стабилизирующее анион, должно стабилизировать переходное состояние, приводящее к аниону. Результатом *этого* явится увеличение скорости образования аниона.

Галогены в силу их электроотрицательности обладают электроноакцепторным действием. Этот индуктивный эффект должен стабилизировать енолят-ион, если атомы галогена связаны с атомом углерода, находящимся

Таблица 18-1

Относительные скорости образования карбанионов

$$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}- + H_2O \rightarrow -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{\underset{|}{C}}- + H_3O^{\oplus}$$

Соединение	Относительная скорость [a]
$CH_3C(O)C\mathit{H}_3$	1
$CH_3C(O)C\mathit{H}_2Cl$	$1{,}2\cdot10^2$
$CH_3C(O)C\mathit{H}Cl_2$	$1{,}6\cdot10^5$
$CH_3C(O)C\mathit{H}_2COCH_3$	$3{,}6\cdot10^7$
$CH_3C(O)C\mathit{H}_2CO_2C_2H_5$	$2{,}6\cdot10^6$

[a] Реакция проводится при 50°С. Атом водорода, отщепляющийся при образовании енолята, выделен курсивом.

в α-положении по отношению к карбонильной группе. Эту мысль подтверждают данные табл. 18-1. Например, 1,1-дихлор-2-пропанон превращается в енолят-анион в тысячу раз быстрее, чем ацетон (2-пропанон).

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{Cl}{\underset{H}{\overset{\uparrow}{C}}}\rightarrow Cl > CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{H}{\underset{H}{\overset{|}{C}}}\rightarrow Cl > CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{H}{\underset{H}{\overset{|}{C}}}-H$$

скорость образования енолят-аниона

1,1-дихлор-2-пропанон > 1-хлор-2-пропанон > 2-пропанон

Влияние галогенов на скорость образования енолят-аниона можно объяснить и другим образом, например, тем, что атомы галогена увеличивают кислотность водорода, отщепляемого основанием. Увеличивая кислотность водорода, галогены увеличивают скорость образования енолят-аниона.

Карбанионы, стабилизированные вследствие резонанса при помощи двух карбонильных групп (например, анион 2,4-пентандиона), как правило, обра-

зуются легче, чем карбанионы монокетонов. Например, 2,4-пентандион (ацетилацетон) образует анион в 10^7 раз быстрее, чем ацетон. Другими словами, 2,4-пентандион — гораздо более сильная кислота, чем ацетон. Из уравнений, приведенных ниже, видно, как в анионе 2,4-пентандиона обе карбонильные группы участвуют в делокализации его отрицательного заряда.

$$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-CH_3 \xrightarrow{\ ^{\ominus}OH,\ -H_2O\ } CH_3-C(=O)-\overset{\ominus}{C}H-C(=O)-CH_3$$

анион 2,4-пентандиона

$$\left[CH_3-C(=O)-\overset{\ominus}{C}H-C(=O)-CH_3 \leftrightarrow CH_3-C(-O^{\ominus})=CH-C(=O)-CH_3 \leftrightarrow CH_3-C(=O)-CH=C(-O^{\ominus})-CH_3 \right]$$

стабилизация вследствие резонанса аниона 2,4-пентандиона (ацетилацетона)

---

11. Объясните, почему 2,4-пентандион не реагирует с основанием с образованием аниона, показанного ниже. (*Примечание*: сравните стабильность этого аниона со стабильностью аниона, описанного в тексте.)

$$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-\overset{\ominus}{C}H_2$$

12. Напишите резонансные структуры наиболее стабильного иона, образующегося из этилацетоацетата (ацетоуксусного эфира).

$$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OC_2H_5$$

ацетоуксусный эфир

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ЕНОЛЬНЫМИ И КЕТО-ФОРМАМИ. Многие простейшие альдегиды и кетоны существуют преимущественно в кето-форме,

Таблица 18-2

Кето-енольный состав при равновесии [a]

Соединение	Структура	Енольная форма, %
Ацетон	$CH_3C(O)CH_3$	0,00025
Диацетил	$CH_3C(O)C(O)CH_3$	0,0056
Циклогексанон	$(CH_2)_5CO$	0,020
Ацетилацетон	$CH_3C(O)CH_2C(O)CH_3$	80
1,2-Циклогександион	цикл: $H_2C-CH_2-C(=O)-C(=O)-CH_2-CH_2$ (кольцо)	100

[a] Данные для чистых жидкостей.

т. е. как карбонильные соединения. Так, например, и ацетон, и циклогексанон, исследуемые в виде чистых жидкостей, содержат менее 1% енольной формы (табл. 18-2).

Диацетил (α- или 1,2-дикетон) содержит значительно меньше енольной формы, чем 1,2-циклогександион, другой α-дикетон (табл. 18-2). Как объяс-

нить это различие? 1,2-Циклогександион содержит две карбонильные группы с одинаково ориентированными диполями. Отталкивание между этими полярными группами повышает энергию молекулы. Однако эта энергия может быть снижена за счет образования енола, поскольку енолизация устраняет одну из этих карбонильных групп.

1,2-циклогександион

С другой стороны, в диацетиле аналогичное отталкивание снижается вследствие простого вращения вокруг σ-связи, соединяющей карбонильные группы.

диацетил

Образование внутримолекулярной водородной связи, возможно, играет важную роль в стабилизации енольной формы. С этой точки зрения понятно, почему ацетилацетон примерно на 80% существует в виде енола.

внутримолекулярная водородная связь в еноле ацетилацетона (2,4-пентандионе)

Некоторые кетоны совсем не дают енолов из-за того, что $2p$—$2p$ π-перекрывание орбиталей с образованием енольной двойной связи для них невозможно. Например, атом водорода в голове моста, выделенный в приведенной ниже структуре жирным шрифтом, не подвергается енолизации в отличие от остальных атомов водорода. Это еще одно применение правила Бредта (разд. 7.9).

$-H^{\oplus}$ енолизация невозможна

$-H^{\oplus}$ енолизация возможна

Помимо стереоэлектронных ограничений, налагаемых, например, правилом Бредта, образование неустойчивых сопряженных систем также препятствует енолизации. Например, в приведенном ниже примере енолизация не

происходит, поскольку продукт реакции будет обладать очень высокой энергией (будет антиароматичным).

антиароматическая структура

13. Укажите предпочтительную енольную форму для каждого из приведенных ниже соединений и объясните ваш выбор.

а) 2-метилциклогексанон в) метил-*трет*-бутилкетон

б) метилэтилкетон г)

14. а) Почему соединение **А** менее устойчиво, чем его енол? б) Каким образом **А** и **Б** могут дать один и тот же енол в кислой среде? в) Нарисуйте структуру этого енола и назовите его.

А Б

18.3. ГАЛОФОРМНАЯ РЕАКЦИЯ

Стандартной реакцией на присутствие группы CH_3—C(O)— служит выпадение светло-желтого осадка (т. пл. 119—121 °C) при смешивании неизвестного вещества с иодом в щелочном растворе ($OH^{\ominus}/H_2O$). Метод основан на быстром образовании тригалогенпроизводного по метильной группе и последующей потере довольно устойчивого тригалогенметид-аниона в реакции присоединения — отщепления.

Суммарная реакция:

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 + I_2 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O^{\ominus} + CHI_3$$

Механизм:

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 + OH^{\ominus} \rightleftarrows R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{C}H_2 + H_2O$$

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{C}H_2 \; I{-}I \rightleftarrows R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2I + I^{\ominus}$$

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2I + OH^{\ominus} \overset{-HOH}{\rightleftarrows} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{C}HI \xrightarrow{I_2} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CHI_2$$

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CHI_2 \xrightarrow{OH^{\ominus}} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{C}I_2 \overset{I_2}{\rightleftarrows} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CI_3$$

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CI_3 + OH^{\ominus} \rightleftarrows R{-}\underset{OH}{\overset{O^{\ominus}}{C}}{-}CI_3 \rightarrow R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OH + :CI_3^{\ominus} \rightarrow RCO_2^{\ominus} + HCI_3$$

иодоформ

Выпавший желтый осадок является *иодоформом* (CHI_3), откуда эта реакция и получила название *иодоформная*.

Поскольку соединения типа CHX_3 называются *галоформами*, реакции такого типа называются **галоформными реакциями**.

Характерный запах в больницах в прежнее время был обусловлен широким употреблением иодоформа в качестве антисептика. Сейчас в медицине применяются другие бактерицидные препараты, но иодоформ по-прежнему используется в ветеринарии (например, при лечении трещин и гнойников на копытах лошадей).

Реакция идет также хорошо с бромом и хлором, но, поскольку бромоформ ($CHBr_3$) и хлороформ ($CHCl_3$) являются жидкостями, в аналитических целях лучше использовать иод. Образование галоформа не только служит реакцией на метилкетоны, но и позволяет синтезировать из них карбоновые кислоты.

Общая схема реакции:

$$R-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}/H_2O]{X_2} \xrightarrow{H^{\oplus}} RCO_2H$$

Примеры:

$$\triangleright-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{Br_2} \xrightarrow{H^{\oplus}} \triangleright-CO_2H \quad (85\%)$$

метилциклопропилкетон — циклопропанкарбоновая кислота

$$\text{(стероид)}-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[H_2O/\text{диоксан}]{Br_2/OH^{\ominus}} \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{(стероид)}-CO_2H \quad (\sim 60\%)$$

$$(CH_3)_2C=CH-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[H_2O/\text{диоксан}]{Cl_2/OH^{\ominus}} \xrightarrow{H^{\oplus}} (CH_3)_2C=CH-CO_2H \quad (\sim 50\%)$$

Большинство химических реакций не настолько специфичны, что они позволяют определить только одну функциональную группу. Галоформная реакция не является исключением. Галогены окисляют вторичные спирты типа $RCH(OH)CH_3$ в метилкетоны $RC(O)CH_3$, которые, реагируя дальше, дают галоформ. В результате спирты типа $RCH(OH)CH_3$ реагируют с этим соединением так же, как метилкетоны.

$$R-CH(OH)-CH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}/H_2O]{X_2} \left[R-C(=O)-CH_3\right] \xrightarrow[OH^{\ominus}/H_2O]{X_2} R-C(=O)O^{\ominus} + CHX_3$$

15. Какие карбоновые кислоты образуются из приведенных ниже соединений под действием щелочного водного раствора хлора и последующего подкисления?

а) $C_6H_5C(O)CH_3$ г) метил-*м*-толилкетон

б) $CH_3C(O)(CH_2)_5C(O)CH_3$ е) $CH_3CH_2CH(OH)CH_3$

в) $(CH_3)_2C=CHC(O)CH_3$ ж) $CH_3CH_2CH(OH)CH_2CH_3$

18.4. ЕНОЛИЗАЦИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Енолизация и другие таутомерные процессы встречаются во многих биологических реакциях. Например, перенос аминогруппы с аминокислоты на α-кетокислоту, рассмотренный в предыдущей главе (разд. 17.5), сопровождается таутомерией производного пиридоксамина. Сейчас мы расскажем вам об участии енолизации в *спиртовом брожении* — биохимическом процессе, посредством которого сахар глюкоза превращается в конечном итоге в этанол; этот процесс лежит в основе спиртовой промышленности. Для полноты картины мы опишем спиртовое брожение с самого начала.

$$\underset{\text{глюкоза}}{C_6H_{12}O_6} \longrightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2 \quad \text{спиртовое брожение}$$

На ранней стадии (следите по рис. 18-1) глюкоза превращается в глюкозо-6-фосфат под действием фермента и сложной молекулы аденозинтрифосфата (АТФ). В результате енолизации из глюкозо-6-фосфата образуется фруктозо-6-фосфат (фруктоза — это тоже сахар), который превращается во фруктозо-1,6-дифосфат при участии АТФ и нового фермента. Фруктозо-1,6-дифосфат

глюкоза ⇌(1) глюкозо-6-фосфат ⇌(2) фруктозо-6-фосфат ⇌(3) фруктозо-1,6-дифосфат ⇌(4) фосфодиоксиацетон + глицеральдегид-3-фосфат (5)

глицеральдегид-3-фосфат ⇌(6) 1,3-дифосфоглицериновая кислота ⇌(7) 3-фосфоглицериновая кислота ⇌(8) 2-фосфоглицериновая кислота ⇌(9) фосфоенолпировиноградная кислота

⇅(10)

енолпировиноградная кислота ⇌(11) пировиноградная кислота ⇌(12) ацетальдегид + CO_2 ⇌(13) этанол

Рис. 18-1. Спиртовое брожение глюкозы.

Глюкоза образуется в результате ферментативного гидролиза ее полимеров. Некоторые реакции, например стадия 2, будут рассмотрены более подробно в гл. 26. Стадии 2, 5 и 11 основаны на таутомерии. Возможны и другие енолизации.

расщепляется на две меньшие молекулы — глицеральдегид-3-фосфат и фосфодиоксиацетон. Благодаря еще одной реакции енолизации и еще одному ферменту между этими двумя молекулами устанавливается равновесие. Затем глицеральдегид-3-фосфат превращается путем сложного процесса в 1,3-дифосфоглицериновую кислоту, которая теряет фосфатную группу, давая 3-фосфоглицериновую кислоту. Эта кислота находится в равновесии с изомерной 2-фосфоглицериновой кислотой, из которой в результате потери молекулы воды образуется фосфоенолпировиноградная кислота. Отщепление фосфатной группы дает енолпировиноградную кислоту, которая превра-

щается затем в пировиноградную кислоту *. Декарбоксилирование (т. е. потеря диоксида углерода) пировиноградной кислоты приводит к возникновению ацетальдегида, который на последней стадии спиртового брожения восстанавливается в этанол. (Об этой последней стадии мы уже говорили в разд. 17.6).

Хотя весь процесс изображен на рис. 18-1, ниже отдельно даны стадии енолизации. Следует отметить, что фосфатная группа весьма часто встречается во многих биохимических реакциях, так как живые организмы пользуются ее способностью легко отщепляться (а также некоторыми другими свойствами этой группы).

```
 H  1 O             H   OH                1
   \ //               \ /                 CH2OH
    C                  C                  |2
    |2                 ||                 C=O
 H—C—OH                C—OH               |3
    |3                 |            ⇄  HO—C—H
HO—C—H             HO—C—H                 |4                стадия 2
    |4                 |                 H—C—OH
 H—C—OH             H—C—OH                |5
    |5                 |                 H—C—OH O
 H—C—OH O           H—C—OH O              |6    ||
    |6   ||            |   ||             CH2O—P—OH
   CH2O—P—OH           CH2O—P—OH                |
         |                  |                   OH
         OH                 OH

глюкозо-6-фосфат    енол глюкозо-6-фосфата    фруктозо-6-фосфат
```

```
  H     O              H     O               H     O
  |     ||             |     ||              |     ||
H—C—O—P—OH           H—C—O—P—OH            H—C—O—P—OH
  |     |              |     |               |     |
  C=O   OH     ⇄       C—OH  OH      ⇄    HO—C—H   OH        стадия 5
  |                    ||                    |
H—C—OH                 C—OH                  C=O
  |                    |                     |
  H                    H                     H

фосфодиоксиацетон    енол фосфодиокси-     глицеральдегид-3-
                     ацетона               фосфат
```

```
  H              H
  |              |
  C—H          H—C—H
  ||     ⇄       |                 стадия 11
  C—OH           C=O
  |              |
  CO2H           CO2H

енолпировино-    пировиноградная
градная кислота  кислота
```

18.5. α-ГАЛОГЕНКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

СИНТЕЗ. α-Галогенкарбонильные соединения получают обычно галогенированием карбонильных соединений, используя в качестве катализатора кислоты.

---

*) Описанная последовательность реакций имеет место также при гликолизе — процессе расщепления глюкозы в анаэробных условиях (без участия кислорода!) с выделением энергии. В этом случае пировиноградная кислота восстанавливается до молочной. Однако энергетически более выгоден другой путь окисления глюкозы до CO_2 и H_2O. Пировиноградная кислота последовательно включается через ацетилкофермент А в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса, ЦТК, см. разд. 20.9), а далее следует окисление в дыхательной цепи (гл. 23). Этот процесс носит название дыхания и требует наличия кислорода (аэробный процесс).— *Прим. ред.*

Общая схема реакции:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{H}{\overset{|}{C}}- + X_2 \xrightarrow[25^\circ C]{CH_3CO_2H} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{X}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}- + HX$$

Пример:

$$Br-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[25^\circ C]{Br_2/CH_3CO_2H} Br-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2Br$$

п-бромацетофенон — *п*-бромфенацилбромид

---

16. Предложите механизм реакции получения *п*-бромфенацилбромида, приведенной выше.

Селективное галогенирование несимметричных кетонов осуществляют по более высокозамещенному α-углеродному атому при помощи галогенида меди (II), который катализирует енолизацию, а затем обеспечивает присоединение к енолу галогена. Эта методика используется также для получения α-галогенальдегидов.

$$HO-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + CuBr_2 \xrightarrow[\text{хлороформ, нагревание}]{\text{этилацетат}} HO-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2Br + CuBr$$

п-оксифенацилбромид (100%)

$$H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{H}{\underset{|}{C}}}}-CH_3 + CuCl_2 \xrightarrow[\text{вода, нагревание}]{\text{ацетон}} H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{Cl}{\underset{|}{C}}}}-CH_3 + CuCl$$

2-метилпропаналь — 2-хлор-2-метилпропаналь (96%)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ. При восстановлении α-галогензамещенных кетонов гидридом алюминия (но не алюмогидридом лития) образуются с умеренным выходом α-галогензамещенные спирты. Если взять в качестве восстановителя алюмогидрид лития, восстановятся связь углерод — галоген и карбонильная группа.

$$CH_3CH_2\overset{Cl}{\overset{|}{C}}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{AlH_3} CH_3CH_2\overset{Cl}{\overset{|}{C}}H-CH(OH)CH_3$$

$$CH_3CH_2\overset{Cl}{\overset{|}{C}}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[(C_2H_5)_2O]{LiAlH_4} CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_3$$

При действии цинка и уксусной кислоты происходит селективное восстановление α-галогензамещенных кетонов до кетонов. Примером может служить приведеный ниже синтез *цис*- и *транс*-α-декалона.

Br, O, H $\xrightarrow[CH_3COOH]{Zn}$ O

α-декалон (*цис* и *транс*)

ДЕГИДРОГАЛОГЕНИРОВАНИЕ. Дегидрогалогенирование α-галоген-замещенных кетонов приводит к α,β-ненасыщенным кетонам. Эту реакцию осуществляют нагреванием α-галогензамещенных кетонов с основанием, например γ-коллидином (2,4,6-триметилпиридином).

γ-коллидин, нагревание

2-метил-2-цикло-гексенон (50%)

Это простое дегидрогалогенирование α-галогенкетонов, катализируемое основанием, сопровождается иногда интересной реакцией — *перегруппировкой Фаворского*, в результате которой α-галогенкетон превращается в соль карбоновой кислоты. Основанием в перегруппировке Фаворского служит обычно гидроксильный ион.

Общая схема реакции:

$OH^{\ominus}$

Пример:

$OH^{\ominus}$

перегруппировка Фаворского

Механизм перегруппировки Фаворского, относительно которого еще около десяти лет назад высказывались противоречивые суждения, заключается, по-видимому, в образовании промежуточного циклопропанона в результате реакции γ-элиминирования. Под действием гидроксильного иона кольцо циклопропанона раскрывается, происходит перенос протона и получается конечный продукт.

Механизм:

менее реакционноспособный енолят-ион

более реакционноспособный енолят-ион

$-Br^{\ominus}$

$OH^{\ominus}$ быстро

промежуточный циклопропанон

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ. Как мы уже отмечали в гл. 5, аллилгалогениды очень легко вступают в реакции нуклеофильного замещения с механизмами S_N2 и S_N1. Напротив, α-галогенкарбонильные соединения *участвуют только в реакциях типа S_N2, но не S_N1*. Прекрасным примером такой повышенной реакционной способности в отношении S_N2-

замещения может служить *п*-бромфенацилбромид (лакриматор!), который применяется для идентификации жидких карбоновых кислот в виде твердых эфиров.

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \xrightarrow{\text{основание}} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^{\ominus}$$

карбоновая кислота (твердая или жидкая) → карбоксилат-ион

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^{\ominus} + Br-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-Br \xrightarrow{S_N2} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-Br$$

п-бромфенацилбромид → *п*-бромфенациловый эфир (твердое вещество)

18.6. АЛКИЛИРОВАНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Если альдегид или кетон взаимодействует с эквивалентным количеством сильного основания (предпочтительно в гомогенных условиях), он может почти полностью превратиться в енолят. Такие соли $[RC(O)\overset{\ominus}{C}R_2M^{\oplus}]$* способны выступать в роли нуклеофилов, давая алкилированные кетоны или альдегиды. По причине побочных реакций кетоны используются чаще, чем альдегиды.

Общая схема реакции:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}- + \overset{\ominus}{N}H_2 \rightarrow \left[R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{\underset{|}{C}}- \leftrightarrow R-\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{C}}=\underset{|}{C}-\right]$$

енолят-ион

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{\underset{|}{C}}-\ R-X \longrightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{R}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}- + X^{\ominus}$$

Примеры:

$$\text{циклогексанон} \xrightarrow[\text{нагревание}]{NaNH_2/(C_2H_5)_2O} \text{енолят}^{\ominus}\ \overset{\oplus}{Na} \xrightarrow{CH_2=CH-CH_2Cl} \text{2-}(CH_2-CH=CH_2)\text{циклогексанон}$$

(60%)

$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}-H \xrightarrow[\text{нагревание}]{NaH/C_6H_6} C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}^{\ominus}\ Na^{\oplus} \xrightarrow{(CH_3)_2C=CHCH_2Br}$$

$$\longrightarrow C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}-CH_2-CH=C(CH_3)_2$$

(88%)

---

* В оригинале енолят изображен в виде карбаниона, хотя почти весь отрицательный заряд находится на атоме кислорода, т. е. эту соль правильнее изобразить $R-C(-O^{\ominus})=CR_2M^{\oplus}$.— *Прим. ред.*

$$\text{2-метил-2-(4-бромбутил)циклогексанон} \xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_6;\ \text{нагревание}]{\text{NaOCH}_2\text{C(CH}_3)_3} \text{9-метил-1-декалон (50\%)}$$

Полиалкилирование, иными словами, присоединение более чем одной алкильной группы, нередко встречается как побочная реакция. Чтобы свести эту реакцию к минимуму, раствор соли енолята добавляют к большому избытку алкилирующего агента.

Если кетон несимметричен и если один из возможных анионов может быть стабилизирован дальнейшим сопряжением, получится тот продукт, который образуется из более устойчивого аниона. В примере, приведенном ниже, более устойчивым карбанионом является тот, в котором отрицательный заряд может быть делокализован фенильной и карбонильной группами. Поэтому в основном алкилирование идет по атому углерода, соседнему с фенильной группой.

$$\underset{\text{1-фенил-2-пропанон}}{C_6H_5CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3} \xrightarrow[\text{ДМЭ}]{K^{\oplus}\,{}^{\ominus}C(C_6H_5)_3} C_6H_5\overset{\ominus}{\ddot{C}}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \rightleftarrows C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}H_2{:}$$

$$\xrightarrow{CH_3I} \underset{(93\%)}{C_6H_5\underset{CH_3}{\underset{|}{C}H}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3} + \underset{(1\%)}{C_6H_5CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_3}$$

Если ни один из заместителей при α-углеродном атоме не способен к существенной стабилизации отрицательного заряда (например, если все они являются алкильными группами), оба α-углеродных атома подвергнутся алкилированию.

АЛКИЛИРОВАНИЕ β-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. Алкилирование β-дикарбонильных соединений происходит обычно по атому углерода, находящемуся между карбонильными группами, т. е. $-CO-CH_2-CO-$. Это как раз тот атом углерода, который, отщепляя протон, дает наиболее устойчивый карбанион. В этом случае заряд стабилизируется двумя карбонильными группами.

Общая схема реакции:

$$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \xrightarrow{\text{основание}}$$

$$\rightarrow \left\{ -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{|}{\overset{\ominus}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \longleftrightarrow -\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{C}}=\underset{|}{C}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \longleftrightarrow -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{|}{C}=\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{C}}- \right\}$$

$$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{|}{\overset{\ominus}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- + R-X \xrightarrow[-X^{\ominus}]{S_N2} -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{|}{\overset{R}{\overset{|}{C}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$$

Примеры:

$$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{COCH}_3,\ \text{нагревание}]{K_2CO_3/CH_3I} CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$$

3-метил-2,4-пентандион (75%)

$$\text{1,3-циклогександион} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{OH},\ \text{нагревание}]{CH_3ONa/CH_3I} \text{2-метил-1,3-циклогександион}$$

2-метил-1,3-циклогександион (60%)

18.7. АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

Под действием каталитических количеств водной кислоты или основания альдегиды превращаются в β-оксиальдегиды. Этот процесс носит название **альдольной конденсации**. Простейший органический продукт, возникающий в результате этого процесса, называется альдолем [$CH_3CH(OH)CH_2CHO$], от *аль*дегида и алког*оля*, откуда и название данной реакции.

Общая схема реакции:

$$2R-\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H \xrightarrow{\text{разб. } H^{\oplus} \text{ или } OH^{\ominus}} R-\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}-\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{R}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H$$

Пример:

$$2CH_3CHO \xrightarrow{H^{\oplus} \text{ или } OH^{\ominus}} CH_3-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H$$

ацетальдегид — альдоль

АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ОСНОВАНИЯМИ. Катализируемая основаниями альдольная конденсация начинается с образования енолят-иона альдегида.

$$HO^{\ominus} \to H-\underset{|}{\overset{|}{C}}-C(=\ddot{O}:)H \rightleftharpoons \overset{\ominus}{\ddot{C}}-C(=\ddot{O}:)H \longleftrightarrow C=C(-\ddot{O}:^{\ominus})H + H_2O$$

енолят-ион

Енолят-ион является нуклеофилом. Карбонильная группа альдегида легко подвергается нуклеофильной атаке (разд. 17.1). Поэтому не удивительно, что следующая стадия этого процесса представляет собой атаку енолят-иона на карбонильную группу другой молекулы альдегида. Продуктом

этой реакции присоединения является алкоксид-ион.

$$-\overset{\mathrm{H}}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}-\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}-H \;+\; \overset{\ominus}{\ddot{C}}-CH{=}O \;\rightleftharpoons\; -\overset{\mathrm{H}}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}-\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\underset{\mathrm{H}}{\overset{|}{C}}}-\underset{|}{\overset{|}{C}}-CH{=}O$$

алкоксид-ион

На третьей стадии происходит протонирование алкоксид-иона водой, при этом образуется конечный продукт — альдоль и регенерируется катализатор — гидроксид-ион. Эта стадия осуществляется потому, что алкоксид-ион является основанием, более сильным, чем гидроксид-ион.

$$-\overset{\mathrm{H}}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}-\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}\cdots H-\ddot{O}-H}{\overset{|}{C}}-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H \;\rightleftharpoons\; -\overset{\mathrm{H}}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}-\overset{\mathrm{H}-\ddot{O}}{\underset{\mathrm{H}}{\overset{|}{C}}}-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + H-\ddot{O}:^{\ominus}$$

альдоль

Все эти стадии, объединенные в уравнениях, приведенных ниже, иллюстрируют механизм образования 3-оксибутаналя (альдоля) из ацетальдегида.

$$CH_3CHO \underset{}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons}} {}^{\ominus}CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H \leftrightarrow CH_2{=}\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{C}}-H + H_2O$$

енолят-анион

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + {}^{\ominus}CH_2-CHO \rightleftharpoons CH_3-\overset{O^{\ominus}}{\underset{CH_2-CHO}{\overset{|}{C}}}-H \underset{}{\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}} CH_3-\overset{OH}{\underset{CH_2-CHO}{\overset{|}{C}}}-H + OH^{\ominus}$$

альдоль

конденсация катализируемая основанием

---

17. Напишите стадии альдольной конденсации пропаналя (CH_3CH_2CHO), катализируемой гидроксид-ионом. [Примечание: продукт реакции $CH_3CH_2CH(OH)CH(CH_3)CHO$.]

18. Почему 2,2-диметилпропаналь [$(CH_3)_3CCHO$] не претерпевает альдольной конденсации под действием основания?

При нагревании с основанием альдоли отщепляют воду, давая α, β-ненасыщенные альдегиды. Эта дегидратация протекает легко: 1) благодаря кислому характеру атома водорода у α-углеродного атома и 2) вследствие того, что продукт содержит сопряженную систему двойных связей. Ниже эта реакция показана в общем виде и для случая дегидратации 3-оксибутаналя в 3-бутеналь.

Общая схема реакции:

$$-\overset{\mathrm{H}}{\underset{\mathrm{H}}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-\overset{\mathrm{OH}}{\underset{\mathrm{H}}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-\overset{\mathrm{H}}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}-C\begin{matrix}{\scriptstyle /\!/O}\\{\scriptstyle \backslash H}\end{matrix} \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O} -\overset{\mathrm{H}}{\underset{\mathrm{H}}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-\overset{\mathrm{H}}{\overset{|}{C}}{=}\overset{|}{C}-C\begin{matrix}{\scriptstyle /\!/O}\\{\scriptstyle \backslash H}\end{matrix}$$

альдоль — α,β-ненасыщенный альдегид

Пример:

$$CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix} \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O} CH_3-CH{=}CH-CHO$$

3-оксибутаналь (альдоль) — 2-бутеналь (кротоновый альдегид)

Механизм:

$$CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}\ \ \overset{\ominus}{O}H \xrightarrow{-H_2O} CH_3CH{=}CHCHO$$

АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ КИСЛОТАМИ.

В катализируемой кислотами альдольной конденсации имеются две ключевые стадии. Первая стадия представляет собой превращение кето-формы альдегида в енольную форму.

$$-\underset{|}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H \underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} \rangle C{=}C\begin{smallmatrix}\nearrow OH\\ \searrow H\end{smallmatrix}$$

На второй стадии енол атакует протонированную карбонильную группу альдегида. Протонирование альдегида важно потому, что в результате на карбонильной группе оказывается положительный заряд, что в свою очередь увеличивает реакционную способность карбонильной группы в отношении атаки двойной связи енола. В целом процесс показан ниже на примере ацетальдегида.

$$H-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} H-CH_2-\overset{\oplus OH}{\overset{\|}{C}}-H\ (H_2O) \rightleftharpoons CH_2{=}\overset{OH}{\overset{|}{C}}-H + H_3O^{\oplus}$$

енол

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} CH_3-\overset{\oplus OH}{\overset{\|}{C}}-H \quad CH_2{=}C\begin{smallmatrix}\nearrow O-H\leftarrow OH_2\\ \searrow H\end{smallmatrix} \rightleftharpoons CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + H_3O^{\oplus}$$

альдоль

конденсация, катализируемая кислотой

Альдоль под действием разбавленной кислоты отщепляет воду даже при комнатной температуре. Вот почему, если реакция катализируется кислотой, ее практически невозможно остановить на стадии β-оксиальдегида. Альдольная конденсация, например, ацетальдегида, катализируемая кислотами, дает в качестве конечного продукта 2-бутеналь. Стадия дегидратации описана ниже.

Общая схема реакции:

$$-\underset{|}{\overset{H}{C}}-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{|}{C}}-C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix} \xrightarrow[25^{\circ}C]{H_3O^{\oplus}} -\underset{|}{\overset{H}{C}}-\overset{H}{C}{=}\overset{|}{C}-C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{smallmatrix}$$

Пример:

$$CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix} \xrightarrow[25°C]{H_3O^{\oplus}} CH_3-CH{=}CH-CHO$$

3-оксибутаналь (*альдоль*) — 2-бутеналь (*кротоновый альдегид*)

Механизм:

$$CH_3\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}CHO \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} CH_3\underset{H}{\overset{\overset{\oplus}{O}H_2}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}CHO \xrightarrow{-H_2O} CH_3CH{=}CHCHO$$

(OH_2)

Поскольку эта дегидратация происходит быстро, в дальнейшем мы сосредоточим свое внимание на реакциях альдольной конденсации, катализируемых основаниями.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ. Альдольная конденсация двух различных альдегидов называется *перекрестной альдольной конденсацией*. Проводить альдольную конденсацию сразу с двумя разными альдегидами, содержащими α-водородные атомы, не имеет смысла, так как в результате такого синтеза получается смесь всевозможных продуктов. Ниже в качестве примера приведена реакция ацетальдегида с пропаналем.

$$\underset{\text{ацетальдегид}}{CH_3CHO}+\underset{\text{пропаналь}}{CH_3CH_2CHO} \xrightarrow{OH^{\ominus}} [CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H+CH_3CH_2-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H+$$

$$+CH_3-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{CH_3}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H+CH_3CH_2-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$$

---

19. а) Укажите, какие продукты получаются при перекрестной альдольной конденсации ацетальдегида и пропаналя в результате реакции енолят-иона пропаналя. б) Предложите механизм образования этих продуктов.

Альдольную конденсацию двух различных альдегидов можно осуществить, если на один из них, *не содержащий* α-водородного атома и взятый в избытке, воздействовать другим альдегидом, в состав которого входит α-водородный атом. Тогда первый альдегид будет служить только акцептором карбаниона. Он не может образовать енолят-ион. Альдегид, содержащий α-водородный атом, превращается в енолят-ион. Примером может служить реакция 2,2-диметилпропаналя с ацетальдегидом.

Реакция:

$$(CH_3)_3CCHO+CH_3CHO \xrightarrow{OH^{\ominus}} (CH_3)_3C\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}CHO \xrightarrow{-H_2O} (CH_3)_3CCH{=}CHCHO$$

Механизм:

$$CH_3-CH=O + OH^\ominus \rightleftharpoons {}^\ominus{:}CH_2-CH=O + H_2O$$

$$(CH_3)_3C-CH=O + {}^\ominus\ddot{C}H_2-CH=O \rightleftharpoons (CH_3)_3C-CH(O^\ominus)-CH_2-CH=O$$

$$(CH_3)_3C-CH(O^\ominus)-CH_2-CH=O + H_2O \rightleftharpoons (CH_3)_3C-CH(OH)-CH_2-CH=O + OH^\ominus$$

Поскольку кетоны являются худшими акцепторами карбанионов по сравнению с альдегидами, их используют в перекрестных конденсациях (также называемых альдольными) с альдегидами, не содержащими α-водородных атомов. Реакцию следует, конечно, проводить в таких условиях, которые препятствуют кетон-кетонной конденсации; в частности, концентрация кетона в реакционной смеси должна быть низкой. Еще одно осложнение наблюдается, например, при синтезе бензальацетона (см. ниже): *β-оксикарбонильные соединения, содержащие бензольное кольцо или другую ненасыщенную группу при β-углеродном атоме, дегидратируются столь быстро, что вместо них можно выделить только енон.*

$$\underset{\text{бензальдегид}}{C_6H_5CHO} + CH_3COCH_3 \xrightarrow[\text{разб.}]{OH^\ominus} \left[C_6H_5CH(OH)-CH_2-CO-CH_3\right] \longrightarrow \underset{\substack{\text{бензальацетон}\\\text{(4-фенил-3-бутен-2-он)}}}{C_6H_5CH=CH-CO-CH_3}$$

Хотя и альдольная конденсация, и реакция Канниццаро (разд. 17.8) относятся к процессам взаимодействия альдегидов, катализируемым основаниями, реакция Канниццаро идет только в присутствии высоких концентраций основания и потому, как правило, не конкурирует с альдольной конденсацией.

АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ КЕТОНОВ. Кетоны значительно труднее вступают в реакции альдольной автоконденсации по сравнению с альдегидами. Например, в равновесных условиях из ацетона в присутствии основания образуется незначительное количество 4-окси-4-метил-2-пентанона (продукт альдольной конденсации). Однако если реакцию проводить, используя кислый катализатор, то небольшие количества образующегося 4-окси-4-метил-2-пентанона будут быстро дегидратироваться, превращаясь в мезитилоксид. Эта последняя стадия сдвигает равновесие в сторону полного превращения ацетона.

$$2CH_3COCH_3 \xrightleftharpoons{OH^\ominus} \underset{\text{4-окси-4-метил-2-пентанон}}{CH_3-C(OH)(CH_3)-CH_2-CO-CH_3} \xrightarrow{H^\oplus} \underset{\substack{\text{мезитилоксид}\\\text{(4-метил-3-пентен-2-он)}}}{(H_3C)_2C=CH-CO-CH_3}$$

20. Если оставить 4-метил-4-окси-2-пентанон в щелочном растворе, из него с низким выходом образуется ацетон. Почему? Чтобы ответить на этот вопрос, напишите все стадии механизма.

21. Напишите механизмы альдольных конденсаций, катализируемых основанием, для представленных ниже соединений. В каком случае не удастся выделить β-оксикарбонильное соединение?

а) 2-метилпропаналь в) циклопентанон
б) ацетофенон г) (R)-2-метилбутаналь

22. В результате альдольной конденсации концентрированного раствора ацетальдегида в $D_2O/OD^{\ominus}$ получен продукт, содержащий очень мало связей C—D. а) Как это согласуется с тем, что образование карбаниона является лимитирующей стадией данной конденсации? Если взять более разбавленный раствор ацетальдегида в $D_2O/OD^{\ominus}$, то число связей C—D в продукте будет гораздо больше. б) Чем объясняется это различие? При тех же концентрациях продукт альдольной конденсации ацетона богаче дейтерием по сравнению с аналогичным продуктом ацетальдегида. Более того, включение дейтерия в ацетон в присутствии основания происходит быстрее, чем конденсация ацетона. в) Почему?

23. Альдольная конденсация широко применяется для получения α,β-ненасыщенных карбонильных соединений, которые затем восстанавливают до спиртов в присутствии катализатора. В свете этих данных напишите реакции синтеза при помощи альдольной конденсации для следующих соединений:

а) 4-фенил-2-бутанол д) 2-этил-1-гексанол
б) 3-фенил-1-пропанол е) 4-метил-2-пентанол
в) 1,3-дифенил-1-пропанол ж) 1,3-дифенил-2-бутанол
г) 1-бутанол

24. Одна из немногих полезных в синтетическом отношении альдольных конденсаций кетонов состоит в конденсации дикетонов с образованием пяти- и шестичленных колец. Предложите механизм следующей реакции:

$$(CH_3-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-CH_2)_2 \xrightarrow[\text{растворитель — диоксан}]{OH^{\ominus}} \text{3-метилциклопентен-2-он (кольцо с } CH_3 \text{ и } C{=}O)$$

АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ.

В начале этой главы мы уже говорили о превращении глюкозы в этанол и диоксид углерода (рис. 18-1). Одна из основных стадий этого процесса состоит в расщеплении фруктозо-1,6-дифосфата на фосфодиоксиацетон и глицеральдегид-3-фосфат. Данная реакция обратима и при участии соответствующих ферментов может привести к образованию фруктозо-1,6-дифосфата.

$$\underset{\text{фосфодиоксиацетон}}{\begin{array}{c} CH_2OPO_3H_2 \\ | \\ C{=}O \\ | \\ H{-}C{-}H \\ | \\ OH \end{array}} + \underset{\text{глицеральдегид-3-фосфат}}{\begin{array}{c} CHO \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ CH_2OPO_3H_2 \end{array}} \rightleftarrows \underset{\text{фруктозо-1,6-дифосфат}}{\begin{array}{c} \overset{1}{C}H_2OPO_3H_2 \\ |_2 \\ C{=}O \\ |_3 \\ HO{-}C{-}H \\ |_4 \\ H{-}C{-}OH \\ |_5 \\ H{-}C{-}OH \\ |_6 \\ CH_2OPO_3H_2 \end{array}}$$

Хотя на самом деле механизм синтеза фруктозо-1,6-дифосфата значительно сложнее, чем это показано ниже, вы видите, что катализируемая основанием альдольная конденсация позволяет получить производное сахара, состоящее из шести атомов углерода, исходя из двух трехуглеродных

предшественников.

$$CH_2OPO_3H_2-CO-CH_2OH \underset{}{\overset{\text{основание}}{\rightleftarrows}} \ldots \rightleftarrows \ldots \underset{}{\overset{\overset{\oplus}{H}\text{-основание}}{\rightleftarrows}} CH_2OPO_3H_2-CO-CHOH-CHOH-CHOH-CH_2OPO_3H_2$$

Расщепление фруктозо-1,6-фосфата является *ретроальдольной конденсацией*, иными словами, обратным превращением продукта альдольной конденсации в исходные вещества. Нагревание альдоля с основанием всегда приводит к возникновению некоторого количества исходных соединений; будучи более летучими, чем сам продукт конденсации, эти соединения удаляются из реакционной смеси (см. задачу 20).

$$-\overset{OH}{C}-C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \xrightarrow[-BH]{B^{\ominus}} -\overset{O^{\ominus}}{C}-C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \rightarrow -\overset{O}{\overset{\|}{C}}- + {}^{\ominus}C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \xrightarrow[-B^{\ominus}]{BH} H-C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$$

ретроальдольная конденсация

18.8. БЕНЗОИНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

Под действием цианид-иона две молекулы ароматического альдегида могут конденсироваться, давая α-оксикетон. Поскольку простейшее соединение, образующееся при конденсации бензальдегида, называется *бензоином*, эта последовательность реакций получила название **бензоиновой конденсации.**

$$2\,C_6H_5-CHO \xrightarrow[\text{нагревание}]{CN^{\ominus}/H_2O/EtOH} C_6H_5-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5$$

бензоин (90%)

Цианид-ион является уникальным катализатором бензоиновой конденсации, поскольку: а) обладает нуклеофильностью, достаточной для получения А (см. ниже); б) стабилизирует Б вследствие резонанса; в) довольно легко отщепляется с образованием конечного продукта.

$$C_6H_5-C(=O)H + CN^{\ominus} \rightleftarrows \underset{\textbf{А}}{C_6H_5-\underset{CN}{\overset{O^{\ominus}}{C}}-H} \rightleftarrows \underset{\textbf{Б}}{C_6H_5-\underset{CN}{\overset{OH}{C}}{}^{\ominus}} \longleftrightarrow C_6H_5-\overset{OH}{C}=C=N^{\ominus}$$

$$C_6H_5-\underset{CN}{\overset{OH}{C}}{}^{\ominus} + \overset{O}{\overset{\|}{C}}(H)-C_6H_5 \rightleftarrows C_6H_5-\underset{CN}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{O^{\ominus}}{C}}-C_6H_5$$

$$\rightleftarrows C_6H_5-\underset{CN}{\overset{O^{\ominus}}{C}}-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow{-CN^{\ominus}} C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-C_6H_5$$

Бензоиновая конденсация не идет с алифатическими альдегидами, хотя *ацилоины*, т. е. α-оксикетоны, содержащие алкильные группы, можно получать другими способами (см. гл. 20).

алкил—CH(OH)—C(=O)—алкил   **ацилоин**

Гетероциклические альдегиды вступают в эту реакцию, как показано ниже на примере превращения фурфурола * в фуроин.

фурфурол $\xrightarrow{CN^{\ominus}}$ фуроин

18.9. УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЕ СПЕКТРЫ КЕТОНОВ**

ПРОСТЫЕ КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. Простые алифатические кетоны и альдегиды поглощают в ультрафиолетовой области спектра около 290 нм. Обычно это несильное поглощение и имеет ε около 10. Оно вызвано возбуждением несвязывающего электрона атома кислорода на антисвязывающую π-орбиталь карбонильной группы, вследствие чего это поглощение называется $n—\pi^*$-переходом. Максимумы поглощения некоторых простых и сопряженных кетонов и альдегидов приведены в табл. 18-3.

Таблица 18-3

Длинноволновое ультрафиолетовое поглощение некоторых карбонильных соединений [a]

Соединение	Структура	Длина волны, нм	ε
Ацетон	$CH_3C(O)CH_3$	279	13
Циклогексанон	$(CH_2)_5CO$	285	14
Ацетальдегид	CH_3CHO	292	12
Мезитилоксид	$(CH_3)_2C=CHC(O)CH_3$	327	98
Акролеин	$CH_2=CHCHO$	328	20

[a] Спектры сняты в гексане или гептане. Поглощение во всех случаях вызвано $n \rightarrow \pi^*$-переходами.

Положение максимума $n—\pi^*$-перехода зависит от природы растворителя. Если карбонильное соединение растворено в растворителе, способном к образованию водородных связей (например, в воде), то несвязывающие электроны кислорода карбонильной группы вовлекаются в водородную связь с растворителем.

$>C=\ddot{O}$ ···H—OH, ···H—OH   *n*-электроны карбонильной группы, участвующие в водородной связи

Водородная связь понижает энергию несвязывающих электронов карбонильного атома кислорода. Когда несвязывающий электрон карбонильного

* Получается в больших количествах из кочерыжек кукурузных початков.

** Чтобы лучше понять материал, изложенный в этом разделе, прочтите гл. 28.

атома кислорода поглощает энергию и возбуждается на π*-орбиталь, водородная связь разрушается. Это означает, что возбуждение такого электрона требует больше энергии, чем в том случае, когда водородная связь отсутствует.

>C=O π* — >C=O n ↑↓	**энергия возбуждения в растворителях, не образующих водородные связи**
>C=O π* — >C=O n ↑↓	**энергия возбуждения в растворителях, образующих водородные связи**

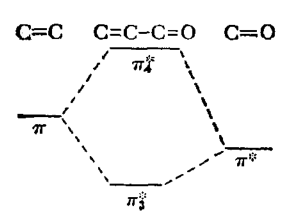
Поскольку понятие «больше энергии» эквивалентно понятию «более короткая длина световой волны», карбонильные соединения поглощают при более коротких длинах волн в растворителях, образующих водородные связи, чем в растворителях, не образующих водородные связи. Это иллюстрируется данными табл. 18-4.

Таблица 18-4

Зависимость $n \rightarrow \pi^*$-перехода ацетона от природы растворителя

Растворитель	$\lambda_{макс}$, нм
Гептан	279
Хлороформ	277
Этанол	272
Вода	265

НЕНАСЫЩЕННЫЕ КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. При сопряжении двойной связи с карбонильной группой образуется сложный хромофор. Отвечающая ему картина молекулярных орбиталей отличается от таковой



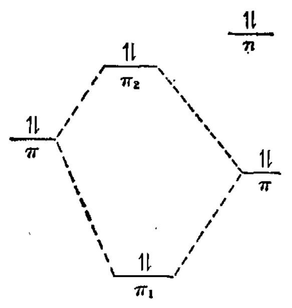


Рис. 18-2. Энергетические уровни молекулярных орбиталей сопряженного енола.

для изолированной двойной углерод-углеродной связи или изолированной карбонильной группы. Наглядная картина уровней молекулярных орбиталей сопряженного енона представлена на рис. 18-2.

Переход $n \rightarrow \pi^*$ енона происходит при больших длинах волн, чем $n \rightarrow \pi^*$-переход простого карбонильного соединения. Это слабое поглощение ($\varepsilon \approx 50$) наблюдается около 320 нм. Кроме того, α,β-ненасыщенные

карбонильные соединения имеют интенсивное поглощение ($\varepsilon \approx 20\,000$) в области около 220 нм, которое часто называют К-полосой (от немецкого konjugierte). Оно возникает в результате возбуждения электрона с π_2 на π_3^* енона (рис. 18-2). Таким образом, это $\pi \rightarrow \pi^*$-переход.

Особый интерес представляют ультрафиолетовые спектры стероидов, являющихся α,β-ненасыщенными кетонами. Изучение стероидов показало, что замещение у Сα и Сβ и образование цикла влияют на ультрафиолетовые спектры кетонов. Эти эффекты описаны в гл. 28.

18.10. ДИСПЕРСИЯ ОПТИЧЕСКОГО ВРАЩЕНИЯ

В гл. 4 мы узнали, что хиральные соединения являются оптически активными. Степень оптической активности описывается величиной удельного вращения [α], измеренной при определенной длине волны, часто называемой

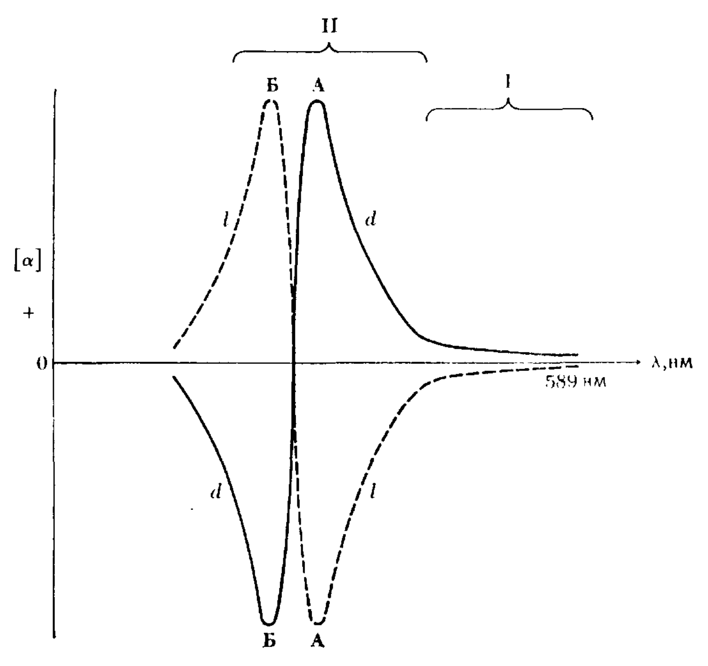


Рис. 18-3. Идеализированная кривая дисперсии оптического вращения пары энантиомеров. Кривые ——— и — — — отвечают двум энантиомерам. А—первый экстремум, Б — второй экстремум. *d*-Изомер проявляет положительный эффект Коттона, (т. е. первый положительный максимум находится при более длинных волнах, чем второй, отрицательный максимум). Область I — это область *плавной кривой*. Область II — область *эффекта Коттона*. График, содержащий обе области, называется *аномальной кривой* ДОВ.

«D-линией натрия» и отвечающей 589 нм. В этом разделе мы возвращаемся к понятию удельного вращения. Однако теперь нам надо выяснить, как влияет на [α] изменение длины волны (λ).

График, выражающий [α] как функцию длины волны света, проходящего через образец, называется кривой ДОВ (дисперсия оптического вращения). В обобщенном виде кривая ДОВ представлена на рис. 18-3.

Как можно видеть из этого рисунка, действительно очень важно знать длину волны, при которой измеряется оптическое вращение образца. По мере изменения длины волны изменяется величина оптического вращения. Область кривой ДОВ, где величина вращения резко изменяется с длиной волны, называется областью *эффекта Коттона*. Область постепенного изменения называется *плавной кривой* ДОВ.

Рассматриваемая кривая правильно указывает на то, что для большинства органических соединений вращение, измеренное при 589 нм, отвечает области плавной кривой.

Энантиомеры имеют зеркальные кривые ДОВ (рис. 18-3). Это означает, что энантиомеры при любой длине волны имеют вращения, равные по величине и противоположные по знаку.

ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ХРОМОФОРЫ. Кривая ДОВ представляет собой график зависимости оптического вращения от длины волны, из которой можно получить очень богатую информацию. Кривая ДОВ указывает, какие из электронных переходов являются оптически активными. Каждая длина волны, при которой кривая ДОВ пересекает ось x (т. е. $[\alpha] = 0$),

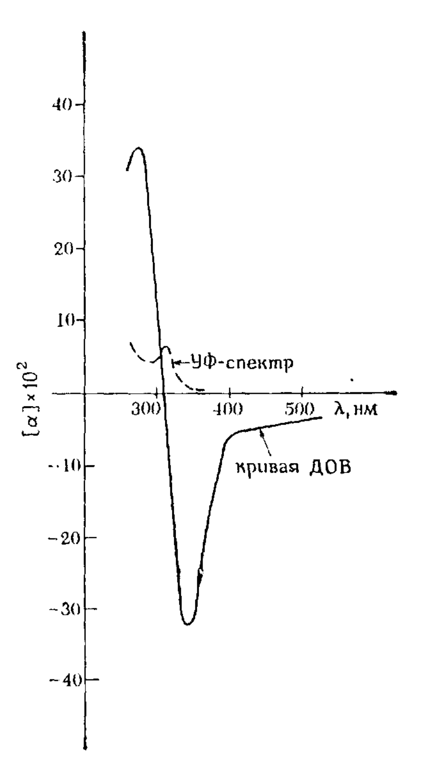


Рис. 18-4. Зависимость между поглощением в ультрафиолетовом свете и дисперсией оптического вращения.

—— кривая ДОВ некоего гипотетического соединения; - - - - - - участок ультрафиолетового спектра того же соединения. По оси ординат отложено удельное вращение $[\alpha]$, а по оси абсцисс — длина волны λ. Кривую ультрафиолетового поглощения нельзя относить к данной оси ординат; однако ось абсцисс является общей для обеих кривых. Следовательно, максимум ультрафиолетового поглощения и точка пересечения кривой ДОВ с осью абсцисс находятся при одной и той же длине волны, в данном случае при 310 нм. Если соединение обладает более сложной структурой, кривая ДОВ будет давать перегиб, а не пересекать ось абсцисс. (См., например, задачу 63.)

отвечает максимуму поглощения в УФ-спектре. Эти электронные переходы можно рассматривать как хиральные! Соотношение между «оптически активным электронным переходом» и соответствующей кривой ДОВ показано на рис. 18-4.

Дисперсия оптического вращения позволяет различать два типа оптически активных переходов. Один из них имеет очень большую амплитуду и соответствует так называемому *внутренне диссимметричному хромофору*. Такие хромофоры представляют собой обычно изогнутые вытянутые π-системы. Второй тип оптически активного перехода обусловлен простым симметричным хромофором, который находится в диссимметричном окружении. Подобные *диссимметрически искаженные симметричные хромофоры*, как правило, характеризуются слабыми или умеренно интенсивными активными переходами дисперсии оптического вращения. Различие между этими двумя типами хромофоров довольно условно и носит скорее феноменологический, а не теоретический характер. Сравнение кривых оптического вращения бициклогептенона и бициклогептанона (рис. 18-5) показывает, как можно экспериментальным путем различать эти два типа хромофоров.

Благодаря многочисленным экспериментальным и теоретическим исследованиям стало ясно, как можно установить *абсолютный* смысл нелинейного искажения (т. е. хиральность) ненасыщенного кетона на основании его кри-

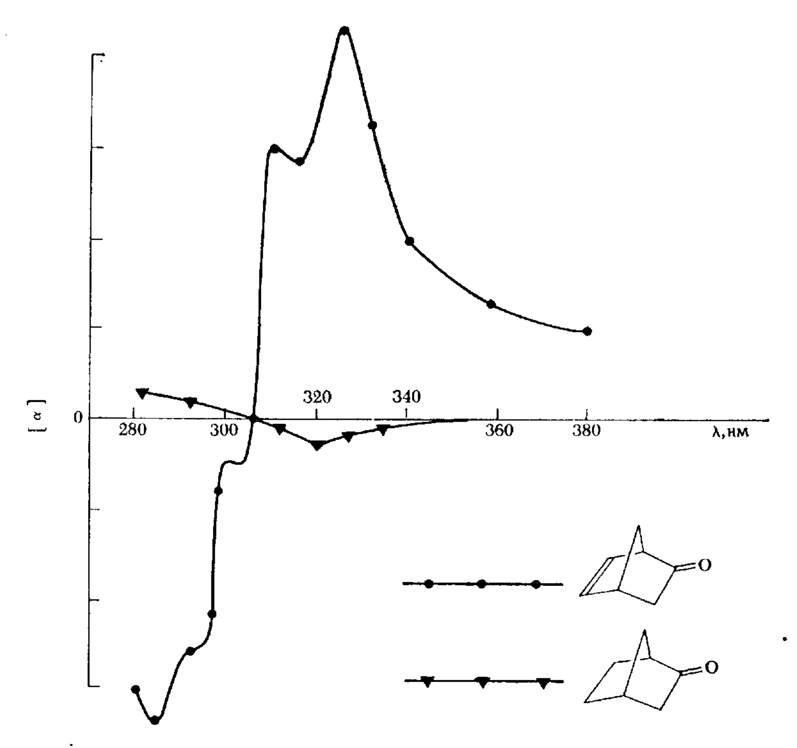


Рис. 18-5. Кривые дисперсии оптического вращения бициклогептенона и бициклогептанона

Бициклогептенон содержит внутренне диссимметричный хромофор, представляющий собой спирально организованную систему четырех π-электронов. Этот хромофор характеризуется очень интенсивным переходом дисперсии оптического вращения. Хотя бициклогептанон также является хиральным кетоном, его карбонильная группа искажена только за счет хиральных sp^3-гибридизованных атомов углерода. Это искажение невелико, поскольку π-электроны поляризуются и делокализуются легче, чем σ-электроны, что дает сравнительно слабый переход дисперсии оптического вращения. Если вам трудно представить себе изогнутую систему π-электронов, постройте модель бициклогептенона.

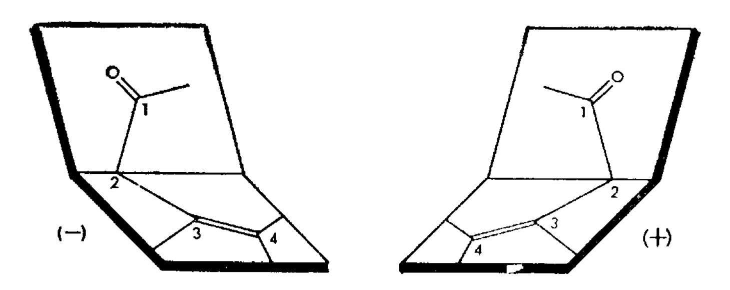


Рис. 18-6. Энантиомерные формы внутренне диссимметричных хромофоров β,γ-ненасыщенных кетонов. Знаки соответствуют знакам эффектов Коттона. (Mislow K., Introduction to Stereochemistry, copyright © 1966, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California.)

вой дисперсии оптического вращения. Хорошо исследованными соединениями являются β,γ-ненасыщенные кетоны $-\overset{|}{C}_{\gamma}{=}\overset{|}{C}_{\beta}-\underset{|}{\overset{|}{C}}_{\alpha}-\underset{|}{\overset{|}{C}}{=}O$. Две ориентации, показанные на рис. 18-6, приводят к энантиомерным эффектам Коттона. Эти две структуры представляют собой, в сущности, различные конформеры

одного и того же соединения; однако конформационные ограничения, налагаемые образованием цикла, способны воспрепятствовать их взаимопревращению.

Вышесказанное справедливо также для диенов, что дает возможность установить абсолютную конфигурацию многих стероидов и терпенов.

O CH_2 Эти сопряженные системы обнаруживают положительные эффекты Коттона

ПРАВИЛО ОКТАНТОВ. Большое число экспериментальных и теоретических исследований обобщено в эмпирическом **правиле октантов**. Это правило позволяет предсказать абсолютную конфигурацию хирального центра, который искажает «симметричный» карбонильный хромофор в циклогексаноновых системах.

Для того чтобы применить это правило к циклогексанону, пространство вокруг карбонильной группы делят на восемь неравных объемов, называемых

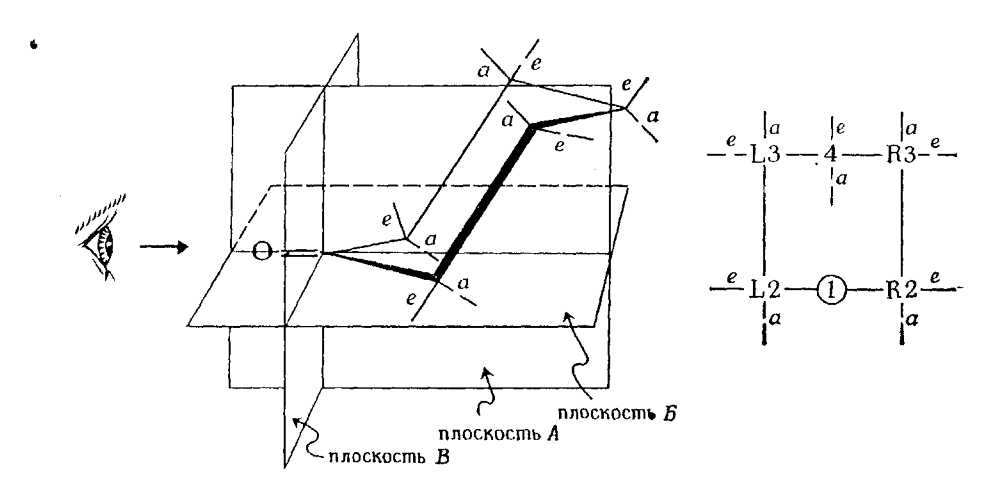


Рис. 18-7. Геометрия циклогексанона; показаны три плоскости, при помощи которых получают восемь октантов.

Сокращения: *a* — аксиальный, *e* — экваториальный, *L* — левый, *R* — правый. При нумерации производных циклогексанона для анализа по правилу октантов атом углерода R2 обозначается № 2, атом углерода R3 — № 3, атом углерода L3 — № 5 и атом углерода L2 — № 6. Именно эта нумерация используется в табл. 18-5.

октантами. Каждому октанту приписывают знак плюс или минус в зависимости от того, как находящийся в нем заместитель будет влиять на знак эффекта Коттона при $n \to \pi^*$-переходах карбонильной группы.

Октанты показаны па рис. 18-7. Они образованы следующими плоскостями:

плоскость А — содержит атомы С1 и С4 и делит цикл на две части;

плоскость Б — содержит атомы С1, С2, С6 и О карбонила;

плоскость В — проходит через связь C=O и перпендикулярна связи C=O.

Если смотреть на карбонильную группу сверху, октанты можно обозначить как ближние (б) или дальние (д), верхние (в) или нижние (н), левые (л) или правые (п). Тогда декстро- и лево-октанты будут представлены следую)

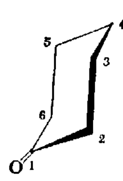
щим образом:

декстро-октанты (+)	лево-октанты (—)
б-н-л	б-н-п
б-в-п	б-в-л
д-н-п	д-н-л
д-в-л	д-в-п

Заместители, расположенные в плоскостях, которые образуют октанты, не влияют на знак эффекта Коттона. В табл. 18-5 показано, как знак эффекта Коттона зависит от различных заместителей.

Таблица 18-5

Вклады заместителей в дисперсию оптического вращения циклогексанона



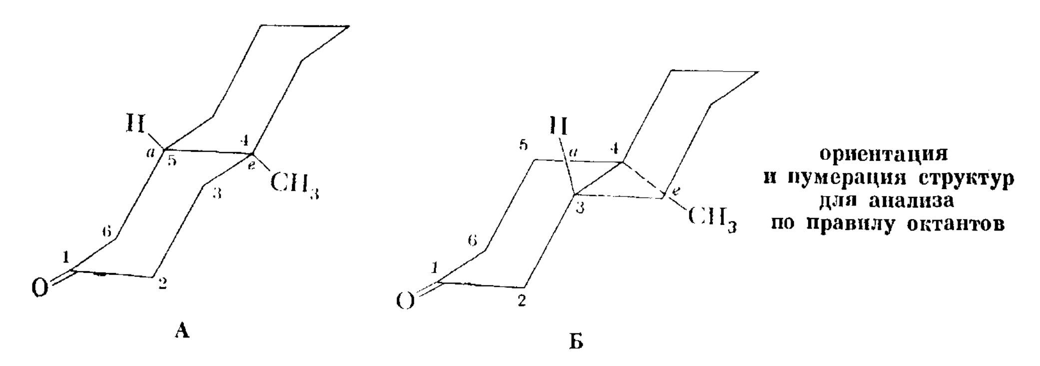
Номер атома углерода (см. рис. 18-7)	Положение	Влияние на знак эффекта Коттона [a]
2	Аксиальное	+
	Экваториальное	0
3	Аксиальное	—
	Экваториальное	—
4	Аксиальное	0
	Экваториальное	0
5	Аксиальное	+
	Экваториальное	+
6	Аксиальное	—
	Экваториальное	0

[a] Плюсом и минусом обозначены соответственно положительный и отрицательный вклады; заместители, лежащие в одной из плоскостей, которые ограничивают октанты, не оказывают никакого влияния на дисперсию оптического вращения (их вклад равен нулю).

Существует бесчисленное множество применений правила октантов, но мы рассмотрим сейчас только одно из них — установление абсолютной конфигурации (+)-*транс*-10-метил-2-декалона. Это соединение, которое характеризуется как положительным вращением при D-линии, так и положительным эффектом Коттона, должно иметь структуру либо А, либо Б. Эти две структуры являются энантиомерами.

А Б

структуры, пронумерованные для анализа по правилу октантов



ориентация и нумерация структур для анализа по правилу октантов

В структуре А вклад группы 5*e* положительный, в то время как вклад групп 4*a* и 4*e* равен нулю. Структура Б отличается отрицательным вкладом группы 3*e* и нулевым вкладом групп 4*a* и 4*e*. Следовательно, (+)-*транс*-10-метил-2-декалон имеет конфигурацию А, а не Б.

ПРИМЕЧАНИЕ. Наши теоретические знания пока не простираются настолько далеко, чтобы мы могли предсказывать кривые дисперсии оптического вращения тех сложных оптически активных соединений, которые обычно встречаются в живых системах. Тем не менее за последние 20 лет было изучено огромное число веществ с известной относительной и (или) абсолютной конфигурацией, что позволило разработать ценные аналитические методы для тех, кто занимается практическими исследованиями в области органической и биоорганической химии.

18.11. ИНФРАКРАСНЫЕ СПЕКТРЫ

Из всех хромофоров в инфракрасной спектроскопии лучше всего изучена связь C=O, так как ее поглощение отличается высокой интенсивностью и, кроме того, чувствительно к сравнительно небольшим изменениям в структуре исследуемых соединений. Вот почему наличие в ИК-спектрах полос поглощения C=O очень облегчает решение структурных вопросов.

ОБЛАСТЬ ПОГЛОЩЕНИЯ. Все полосы связи C=O лежат в области от ~1900 до ~1550 см$^{-1}$. Если считать точкой отсчета 1715 см$^{-1}$ (вы скоро поймете, почему так принято), полосы поглощения альдегида будут находиться при несколько более высокой частоте (~1725 см$^{-1}$), сложных эфиров — при еще более высокой частоте (~1735 см$^{-1}$), а валентным колебаниям карбоновых кислот соответствуют значительно более высокие частоты (~1760 см$^{-1}$). По другую сторону от 1715 см$^{-1}$ находятся полосы поглощения амидов (~1685 см$^{-1}$).

–C(=O)–OH / –C(=O)–OR / –C(=O)–H / –C(=O)– / –C(=O)–N<

← возрастание частоты

инфракрасное поглощение связи C=O в различных соединениях

Расхождение между вышеназванной областью 1900—1550 см$^{-1}$ и значениями, лежащими в более узких пределах (*от* 1760 *до* 1685 см$^{-1}$), вызвано тем, что последние относятся к простым незамещенным соединениям, в то время как поглощение в более широкой области характерно для замещенных карбонильных соединений. В качестве точки отсчета выбрали частоту 1715 см$^{-1}$, так как она представляет собой валентные колебания простых диалкилкетонов, например ацетона.

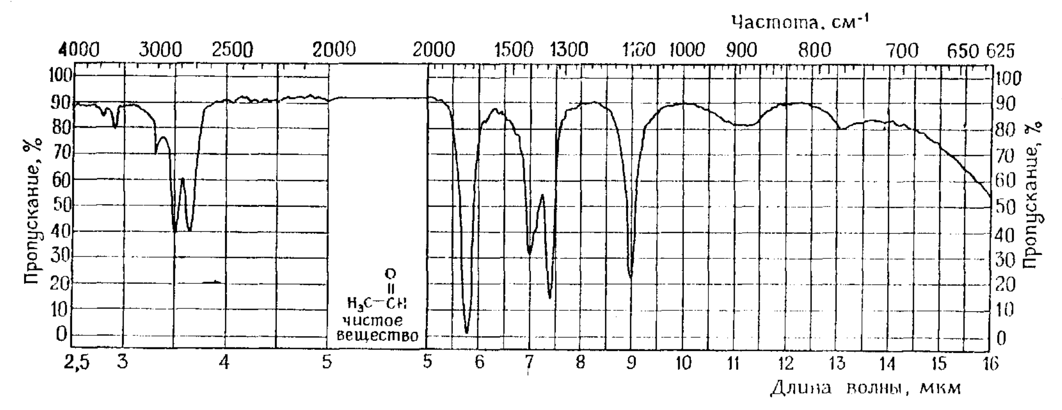


Рис. 18-8. Инфракрасный спектр ацетальдегида (99+%, CH_3CHO, мол. масса 44,05, n_D^{20} 1,3316, т. кип. 20,4 °C).

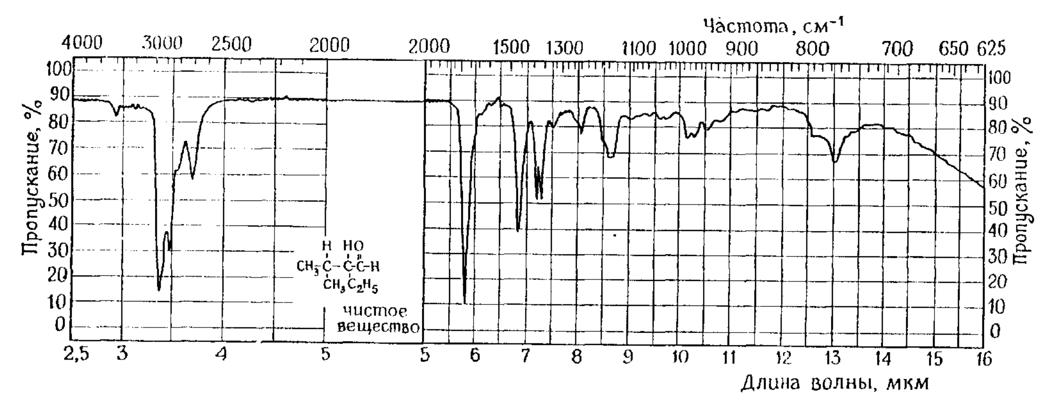


Рис. 18-9. Инфракрасный спектр чистого 2-этилизовалерианового альдегида [$(CH_3)_2CHCH(C_2H_5)CHO$, мол. масса 114,19, n_D^{20} 1,4115, т. кип. 38 °C /20 мм].

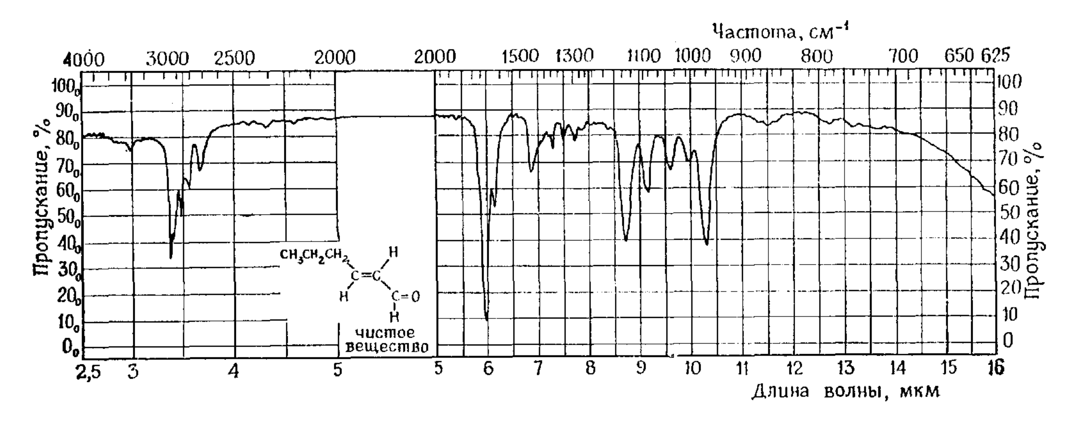


Рис. 18-10. Инфракрасный спектр *транс*-2-гексеналя ($CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCHO$, мол. масса 98,15, n_D^{20} 1,4455, т. кип. 47 °C/17 мм).

АЛЬДЕГИДЫ. Полюса поглощения карбонильной группы альдегидов находится около 1725 $см^{-1}$. Если эта группа является сопряженной, поглощение происходит при более низкой частоте из-за меньшей степени двоесвязанности C=O.

алкил—C(=O)—H $\nu_{C=O}$ 1725 $см^{-1}$ C₆H₅—C(=O)—H $\nu_{C=O}$ 1700 $см^{-1}$ —C=C—C(=O)—H ⟷ —C⊕—C=C(—O⊖)—H $\nu_{C=O}$ 1685 $см^{-1}$

Следует отметить, что валентные колебания карбонильной группы указывают лишь на возможное присутствие альдегидной руппы —CHO, а для решения вопроса очень полезно наличие дублета при 2720 и 2820 $см^{-1}$, происхождение которого вызвано сложными причинами.

Инфракрасные спектры некоторых альдегидов даны на рис. 18-8—18-11.

КЕТОНЫ. Валентные колебания карбонильной связи в ациклических диалкилкетонах и простых циклогексанонах наблюдаются при 1715 $см^{-1}$.

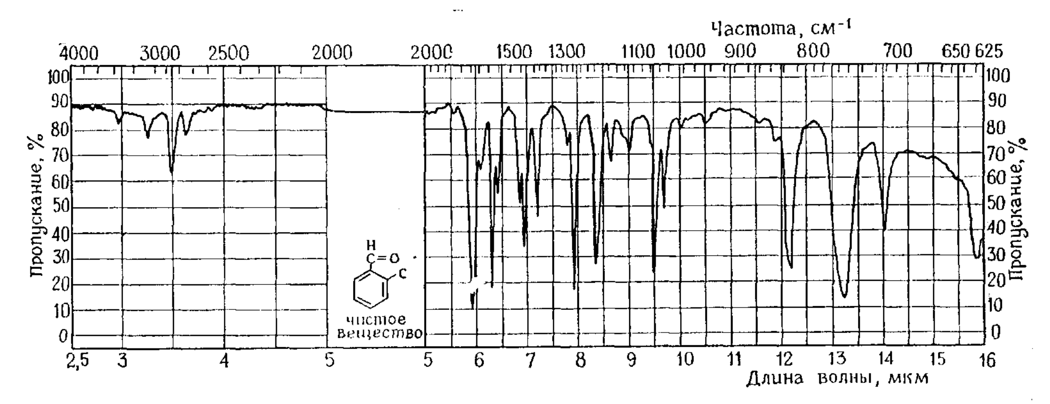


Рис. 18-11. Инфракрасный спектр 2-хлорбензальдегида (ClC_6H_4CHO, мол. масса 140,57, n_D^{20} 1,5658, т. пл. 10—11,5 °C).

По той же причине, что и в случае альдегидов, сопряжение сдвигает поглощение C=O в сторону низких частот.

алкил—C(=O)—алкил $\nu_{C=O}$ 1715 $см^{-1}$ C₆H₅—C(=O)—алкил $\nu_{C=O}$ 1690 $см^{-1}$ —C=C—C(=O)—алкил $\nu_{C=O}$ 1675 $см^{-1}$

C₆H₅—C(=O)—C₆H₅ $\nu_{C=O}$ 1665 $см^{-1}$

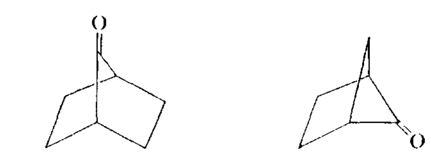
В последние годы в органической химии опять стало утверждаться представление о том, что циклопропановое кольцо способно участвовать в сопряжении подобно двойной связи. Действительно, циклопропилкетоны, т. е. соединения типа $(CH_2)_2$>CH—C(=O)—алкил, имеют поглощение карбонильной группы обычно около 1695 $см^{-1}$.

Валентные колебания карбонильной связи циклических кетонов в сильной степени зависят от *размера цикла*. Циклогексанон, в котором кето-груп-

на почти не испытывает напряжения, поглощает при 1715 см$^{-1}$. По мере уменьшения размера цикла и возрастания в нем напряжения $\nu_{C=O}$ циклоалканона увеличивается.

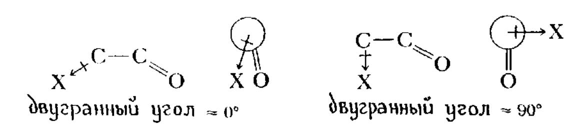
1715 см$^{-1}$ 1745 см$^{-1}$ 1780 см$^{-1}$ 1838 см$^{-1}$ влияние размеров цикла на $\nu_{C=O}$

Инфракрасное поглощение полициклических кетонов с сильным напряжением (два примера приведены ниже) наблюдается около 1800 см$^{-1}$.

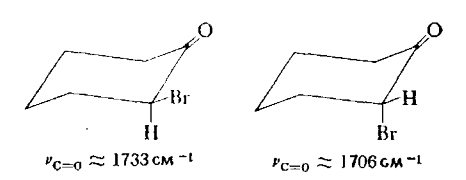


7-кетобицикло[2,2,1]гептан (7-норборнанон) 5-кетобицикло[2,2,1]гексан

Электроноакцепторные группы (например, галогены), присоединенные к α-углеродному атому, увеличивают $\nu_{C=O}$. Интенсивность поглощения карбонильной связи является функцией двугранного угла в группе X—C—C=O и достигает наибольшей величины, когда этот угол приближается к 0°. По-видимому, в случае плоской конфигурации отрицательный конец диполя C—X ослабляет разделение зарядов в карбонильной группе, повышая степень ее двоесвязанности и, следовательно, увеличивая $\nu_{C=O}$.



Примером могут служить α-галогензамещенные циклогексаноны, в случае которых *аксиальный* галогенкетон проявляет поглощение при более низкой частоте, чем соответствующее ему *экваториальное* соединение.



Инфракрасные спектры некоторых кетонов представлены на рис. 18-12 — 18-15.

КЕТО-ЕНОЛЬНОЕ РАВНОВЕСИЕ. Если карбонильное соединение находится в равновесии со значительным количеством его енольной формы, то в ИК-спектре будут находиться полосы поглощения, характерные как для кето-, так и для енольной формы.

$$\text{—}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{—}\underset{|}{\overset{\overset{\displaystyle H}{|}}{C}}\text{—} \rightleftarrows \text{—}\overset{\overset{\displaystyle O\text{—}H}{|}}{C}\text{=}\underset{|}{C}\text{—}$$ кето-енольное равновесие

Это означает, что в ИК-спектре, помимо валентных колебаний карбонильной группы, будут наблюдаться широкая полоса валентных колебаний

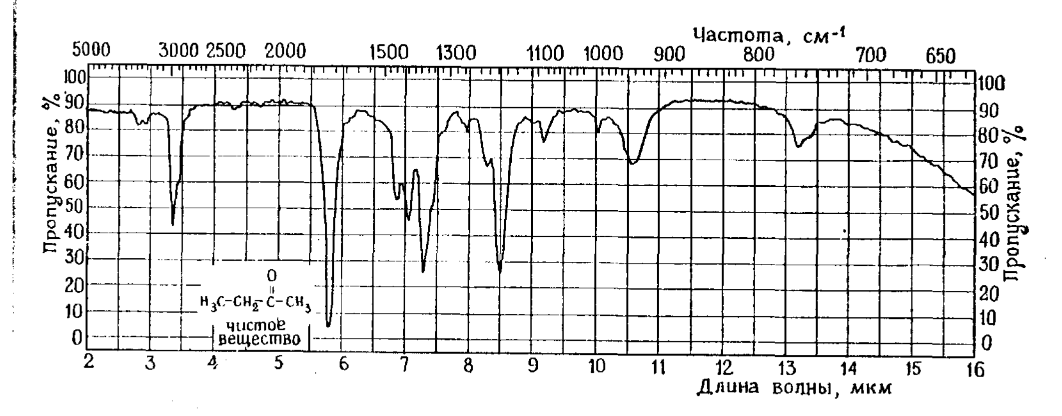


Рис. 18-12. Инфракрасный спектр 2-бутанона ($C_2H_5COCH_3$, мол. масса 72,11, n_D^{20} 1,3770, т. кип. 79,6 °C).

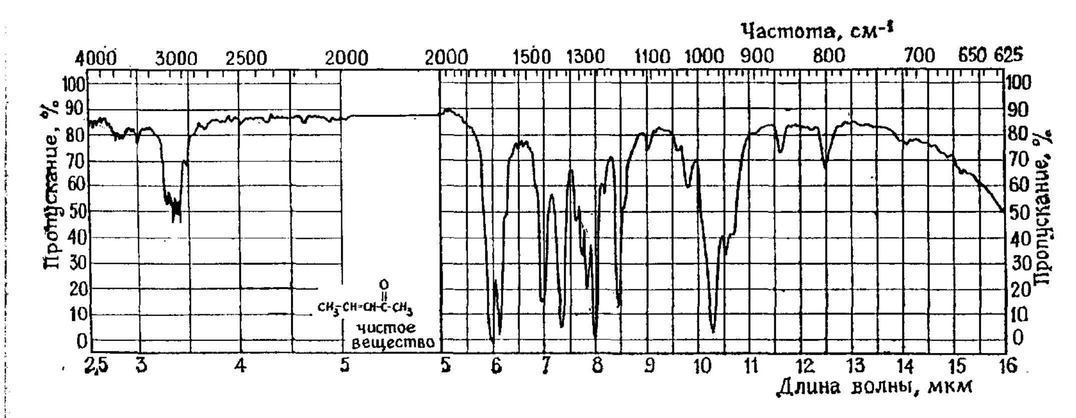


Рис. 18-13. Инфракрасный спектр 3-пентен-2-она ($CH_3CH{=}CHCOCH_3$, мол. масса 84,12, n_D^{20} 1,4370, т. кип. 121—124 °C).

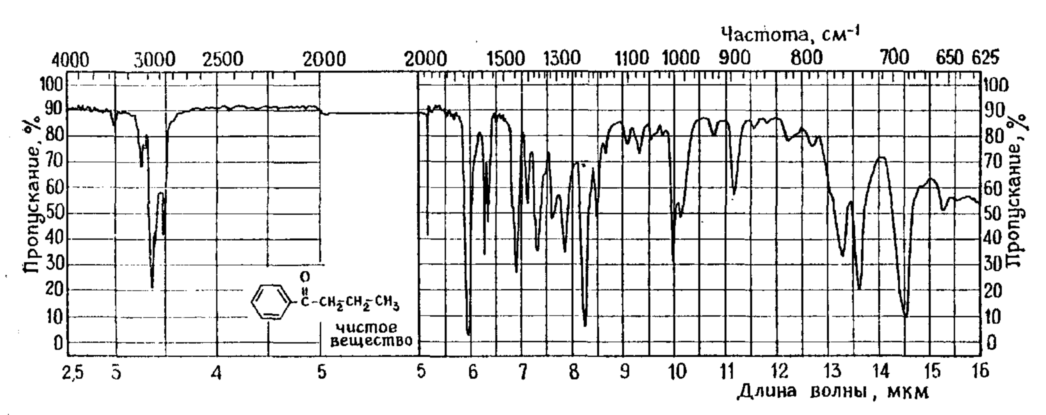


Рис. 18-14. Инфракрасный спектр *н*-бутирофенона ($C_6H_5COCH_2CH_2CH_3$, мол. масса 148,21, n_D^{20} 1,5210, т. пл. 11,5—13 °C, т. кип. 228—229,5 °C).

О—Н (характерная для спиртов) и полосы, отвечающие валентным колебаниям связи С=С.

Некоторые β-дикетоны образуют енол, стабилизированный внутри-

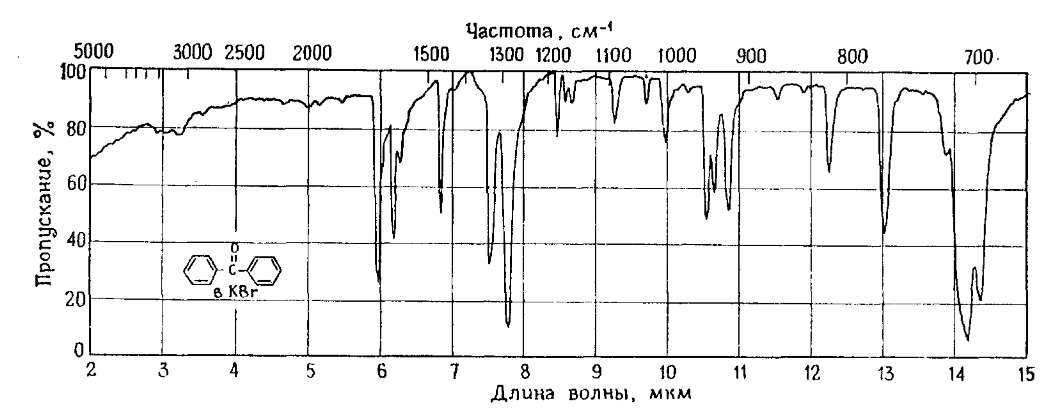


Рис. 18-15. Инфракрасный спектр бензофенона в KBr ($C_{13}H_{10}O$, мол. масса 182,8, т. пл. 47 °С).

молекулярной водородной связью со второй карбонильной группой. Одно из таких соединений — 2,4-пентандион.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \rightleftarrows CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\underset{|}{C}}=\overset{O}{\overset{|}{C}}-CH_3$$

(в енольной форме атом H связывает оба атома O) **2,4-пентандион**

Карбонильная полоса в соединениях этого типа находится при более низких частотах (1650—1550 см$^{-1}$). *Этот сдвиг в область низких частот типичен для карбонильной группы, действующей в качестве акцептора водородной связи.*

18.12. СПЕКТРЫ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА*

Альдегиды довольно трудно отличить от кетонов на основании поглощения связи С=О; появление дублета при 2720—2820 см$^{-1}$, которое помогает идентифицировать соединение как альдегид, обусловлено С—Н-валентными колебаниями за счет его водородного атома, связанного с карбонильной группой. Подобным же образом в случае ядерного магнитного резонанса этот альдегидный водород, благодаря тому что его сигнал сдвинут в слабое поле еще больше, чем сигналы ароматических протонов, указывает на присутствие альдегидной группы.

Как видно из ЯМР-спектра масляного альдегида (рис. 18-16), сигнал —СНО не только далеко сдвинут в слабое поле (~10 м. д. по отношению к тетраметилсилану), но и взаимодействует лишь слабо (J = 1—3) с соседними протонами.

Поскольку кетогруппа не имеет своих протонов, о ее присутствии можно судить только по тому влиянию, которое она оказывает на соседние протоны. Дезэкранирующий эффект кетогруппы показан на рис. 18-17, где приведены ЯМР-спектры ацетофенона и этилбензола.

* Рис. 29-5, показывающий магнитное окружение группы >С=О, дан в гл. 29.

Если соединение существует в *енольной форме*, сигнал енольного протона будет сдвинут в слабое поле (15—16 м. д.), что объясняется, во-первых,

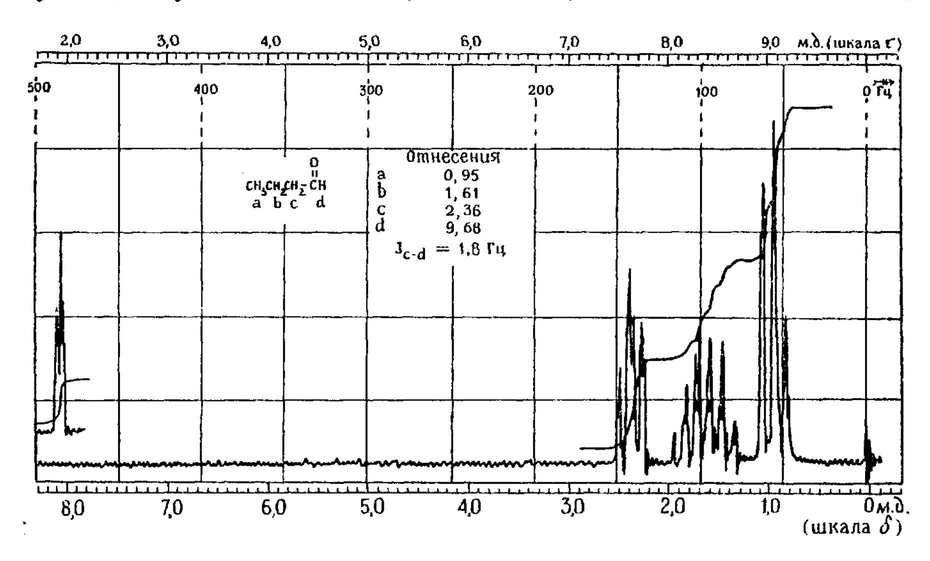


Рис. 18-16. ЯМР-спектр масляного альдегида (C_4H_8O, мол. масса 72,11, т. кип. 73—75 °С). © Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.

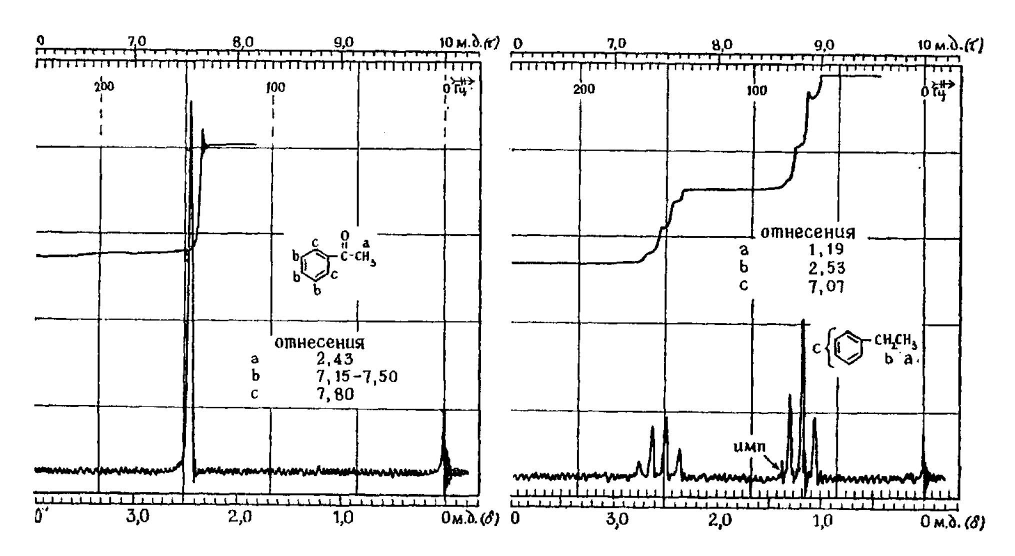


Рис. 18-17. ЯМР-спектр ацетофенона и этилбензола (показаны только сигналы алкильных групп). © Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.

электроотрицательностью атома кислорода, несущего енольный протон, и, во-вторых, образованием прочных внутримолекулярных водородных связей, характерных для большинства енолов.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Альдольная конденсация. Обычно это превращение двух молекул альдегида, содержащих протон при атоме углерода рядом с карбонильной группой, в β-оксиальдегид; процесс катализируется кислотой или основанием. Если продукты реакции имеют протон при атоме углерода, находящемся между гидроксильной и карбонильной группами, они неустойчивы и дегидратируются при нагревании с основанием или под действием

разбавленной кислоты при комнатной температуре.

$$2R{-}CH_2{-}CHO \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H^{\oplus}\ \text{или}} R{-}CH_2{-}CH(OH){-}CH(R){-}CHO \xrightarrow[OH^{\ominus}+\text{нагревание}]{H^{\oplus}\ \text{или}} R{-}CH_2{-}CH{=}C(R){-}CHO$$

Обратный процесс, т. е. расщепление β-оксикарбонильного соединения, называется *ретроальдольной реакцией*.

При проведении реакции с двумя разными альдегидами, каждый из которых содержит кислый α-водородный атом, получится смесь всевозможных продуктов альдольной конденсации. Кетоны взаимодействуют с карбанионами медленнее, чем альдегиды; поэтому, если взять альдегид, в котором отсутствует α-водородный атом, и кетон, содержащий кислый α-водородный атом, образуется только один продукт альдольной конденсации.

$$R_3C{-}CHO + R'{-}CH_2{-}C({=}O){-}R'' \xrightarrow{OH^{\ominus}} R_3C{-}CH(OH){-}CH(R'){-}C({=}O){-}R''$$

Такие реакции двух различных карбонильных соединений носят название перекрестной альдольной конденсации, даже когда исходными веществами служат кетоны.

Бензоиновая конденсация. Реакция между двумя молекулами ароматического альдегида, приводящая к α-оксикетону [ArCH(OH)C(O)Ar]; подобные соединения называются бензоинами. Специфическим катализатором реакции является цианид-ион.

$$2Ar{-}CHO \xrightarrow[\text{нагревание}]{^{\ominus}CN/H_2O/C_2H_5OH} \underset{\text{бензоин}}{Ar{-}CHOHC({=}O){-}Ar}$$

Галоформная реакция. Превращение метилкетона в карбоновую кислоту и галоформ (CHX_3) под действием смеси галогена и основания. (Поскольку увеличение степени галогенирования стабилизирует возникающие в ходе реакции карбанионы, процесс быстро приводит к образованию галоформа через тригалогензамещенный ион.)

$$R{-}C({=}O){-}CH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{X_2} \left[R{-}C({=}O){-}\overset{\ominus}{C}H_2\right] \longrightarrow R{-}C({=}O){-}CH_2X \xrightarrow{OH^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow R{-}C({=}O){-}\overset{\ominus}{C}HX \xrightarrow[OH^{\ominus}]{X_2} RCO_2^{\ominus} + CHX_3$$

Дисперсия оптического вращения (ДОВ). Кривая, выражающая зависимость оптического вращения вещества от длины волны проходящего через него поляризованного света. Простую кривую дисперсии оптического вращения можно разбить на два участка. В одном из них вращение лишь незначительно изменяется с изменением длины волны, в другом — очень резко. Форма всей кривой дисперсии оптического вращения зависит от абсолютной конфигурации соединения. Кривые ДОВ двух энантиомеров представляют собой зеркальные изображения друг друга.

Лакриматор. Слезоточивое вещество.

Правило октантов. Эмпирическое правило, позволяющее предсказать знак оптического вращения хиральных производных циклогексанона. Практические следствия, вытекающие из этого правила, даны в табл. 18-5.

Реакция Фаворского. Превращение α-галогензамещенного кетона в соль карбоновой кислоты под действием основания (обычно гидроксид-иона). Промежуточным соединением служит, по-видимому, циклопропанон.

$$\text{2-галогенциклогексанон (C=O, H, X)} \xrightarrow{OH^{\ominus}} \text{циклопентан}{-}CH(H){-}CO_2^{\ominus} + X^{\ominus}$$

Спиртовое брожение. Сложная последовательность ферментативных реакций, в результате которых глюкоза превращается в этанол и диоксид углерода.

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{\text{ферменты}} 2C_2H_5OH + 2CO_2$$

ЗАДАЧИ

25. Показанные ниже соединения *не* способны к енолизации. Почему?

а) O, O ⇄ OH, OH (с крестом)

б) O, CH_3, CH_3 ⇄ OH, CH_3, CH_3 (с крестом)

в) =O ⇄ –O H (с крестом)

г) O, O ⇄ OH, OH (с крестом)

26. Таутомерия характерна не только для альдегидов и кетонов. Напишите формулы «таутомеров» для каждого из следующих соединений:

а) O, H, H

б) O, N, H

в) $R_2CHN{=}O$

г) $R_2C{=}N{-}NHR$

д) CH_3NO_2

е) $R_2CHCR{=}NR$

27. Содержание енольной формы в ацетоуксусном эфире составляет 0,4% в воде и 20% в толуоле. Чем объясняется такая зависимость от природы растворителя? (*Примечание*: рассмотрите образование водородных связей.)

$$CH_3{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}O{-}C_2H_5$$

ацетоуксусный эфир

28. При иодоформном окислении ацетона в уксусную кислоту иодуксусная кислота не образуется. Почему не происходит галогенирования по обеим сторонам от карбонильной группы?

$$CH_3{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_3 + I_2 \xrightarrow[H_2O]{OH^\ominus} \xrightarrow{H_3O^\oplus} I{-}CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OH$$

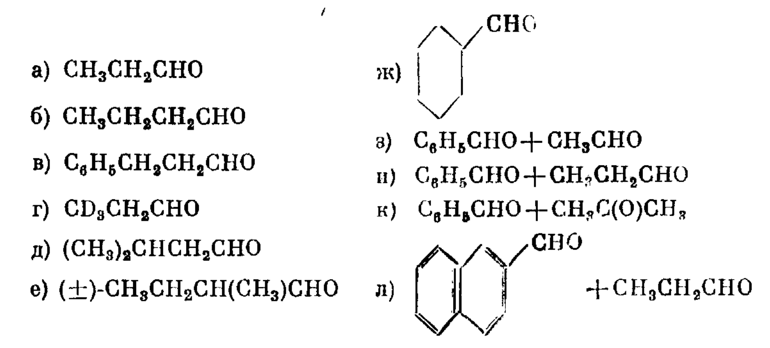
не образуется

29. В присутствии водной щелочи фруктоза превращается в два изомерных сахара — глюкозу и маннозу. а) Напишите механизм образования глюкозы из фруктозы. б) Нарисуйте структурную формулу маннозы. в) Как можно получить маннозу из глюкозы? г) Как отличить глюкозу от маннозы?

$$\begin{array}{c} CH_2OH \\ | \\ C{=}O \\ | \\ HO{-}C{-}H \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{фруктоза} \end{array} \xrightarrow[H_2O]{OH^\ominus} \begin{array}{c} CHO \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ HO{-}C{-}H \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ H{-}C{-}OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{глюкоза} \end{array} + \text{манноза}$$

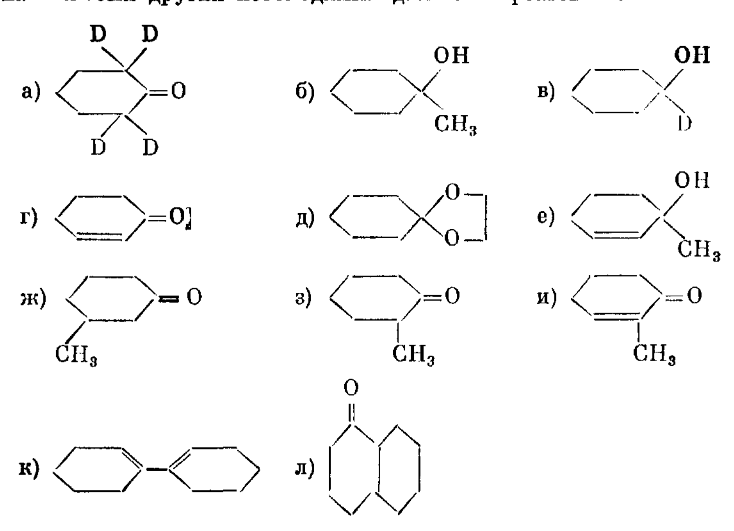
30. Если растворить ацетон в оксиде дейтерия $D_2{}^{18}O$, содержащем следы DCl, а затем опять выделить, часть ацетона превратится в $CD_3C(^{18}O)CD_3$. Напишите механизм этого превращения.

31. Каждое из перечисленных ниже соединений растворяется в разбавленном водном растворе NaOH при 25° C. В этих условиях протекает альдольная конденсация. Укажите, образования каких продуктов следует ожидать при альдольной конденсации.



32. а) Объясните, почему (R)-2-метилбутаналь взаимодействует с основанием, давая несколько продуктов альдольной конденсации, *но ни один из них не обладает оптической активностью.* б) Какие соединения образуются в результате катализируемой основанием альдольной конденсации: 1) (R)-2-метилбутаналя, 2) (R,S)-2-метилбутаналя, 3) (R)-3-метилпентаналя и 4) (R,S)-3-метилпентаналя?

33. Напишите реакции синтеза представленных ниже соединений, исходя из циклогексанона и любых других необходимых для этого реагентов.



34. Напишите реакции *п*-хлорбензальдегида с каждым из приведенных ниже соединений, указывая все органические продукты. Укажите, в каких случаях реакция не идет.

а) разб. NaOH
б) конц. NaOH
в) ацетальдегид, разб. NaOH
г) ацетон, разб. NaOH
д) ацетофенон, разб. NaOH
е) формальдегид, конц. NaOH
ж) натриевая соль 2,4-пентандиона
з) бензальдегид, разб. NaOH

35. Исходя из метилфенилкетона (ацетофенона) и любых других необходимых реагентов, напишите реакции синтеза следующих соединений:

а) метилфенилкарбинол
б) 1-фенилэтанол
в) этилбензол
г) диметилфенилкарбинол
д) бензойная кислота
е) этилфенилкетон
ж) 2,3-дифенил-2,3-бутандиол
з) 3,3-дифенил-2-бутанон
и) 2,2-дифенилпропановая кислота $[(C_6H_5)_2C(CH_3)CO_2H]$

36. Напишите реакции синтеза приведенных ниже соединений, исходя из бензола или иного органического соединения, содержащего не более четырех атомов углерода, а также любых других необходимых реагентов.

а) $(CH_3CH_2)_3COH$
б) триметилуксусная кислота $[(CH_3)_3CCO_2H]$
в) триметилуксусный альдегид $[(CH_3)_3CCHO]$
г) бензальацетон
д) 4-метил-2-пентанон
е) 2-фенил-1,3-диоксолан
ж) гександиаль
з) *n*-хлорбензальдегид
и) 4-(*n*-хлорфенил)-3-бутен-2-он
к) диметилвинилкарбинол
л) дициклобутилкетон

37. Растворы всех представленных ниже соединений в этаноле дают положительную иодоформную реакцию. О чем это говорит?

Cl, CHO; CH_2OH; O; CH_3

38. В присутствии гидрида натрия (сильного основания) этилкарбонат взаимодействует с циклооктаноном, давая α-ацилированный кетон, т. е. кетон, соединенный с группой —C(O)—OR через α-углеродный атом. Напишите механизм этой реакции. (*Примечание*: вспомните реакцию этилкарбоната с реактивом Гриньяра.)

$$\text{циклооктанон} + C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_6H_6]{NaH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \text{2-(}C(O)OC_2H_5\text{)-циклооктанон} + C_2H_5OH$$

этилкарбонат

39. В результате реакции β-метилкротонового альдегида $[(CH_3)_2C{=}CHCHO]$ с разбавленным раствором NaOH образуется дигидроцитраль $(C_{10}H_{14}O)$. Напишите структурную формулу и механизм образования дигидроцитраля.

40. При взаимодействии малононитрила $(NC{-}CH_2{-}CN)$ с бензальдегидом в присутствии основания и последующем подкислении получается $C_6H_5CH{=}C(CN)_2$. Напишите механизм реакции.

41. Циклогексанон реагирует с диазометаном (CH_2N_2), давая соединения А и Б. Напишите механизм их образования. (*Примечание*: нарисуйте резонансные структуры диазометана.)

$$\text{циклогексанон} \xrightarrow{CH_2N_2} \underset{\text{А}}{\text{циклогептанон}} + \underset{\text{Б}}{\text{спироэпоксид (}O{-}CH_2\text{)}}$$

42. Напишите механизм следующей реакции:

$$C_6H_{11}(Cl)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow{OH^{\ominus}} \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_{10}(CO_2H)(CH_3)$$

43. В гл. 19 мы рассмотрим синтез и алкилирование эфиров β-кетокарбоновых кислот $[RC(O)CH_2C(O)OR]$. а) Попробуйте на основании того, что вы узнали в этой главе, объяснить, почему так легко идет реакция алкилирования, приведенная ниже.

$$\underset{\text{этилацетоацетат}}{CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5} \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{CH_3I} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_3}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

б) Напишите механизм превращения этилацетата в этилацетоацетат (ацетоуксусный эфир). в) Какие выводы позволяет это сделать относительно группы $-C(O)OC_2H_5$?

$$2CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OC_2H_5+C_2H_5O^{\ominus}$$

44. Как можно превратить бензальдегид в показанные ниже производные циклобутана, используя конденсацию (электроциклическую реакцию) и некоторые другие реакции? Помимо бензальдегида, вам понадобятся и другие реагенты.

$C_6H_5-CHO \rightarrow$ (циклобутан: C_6H_5, CO_2H, C_6H_5, CO_2H) + (циклобутан: C_6H_5, CO_2H, HO_2C, C_6H_5)

45. Назовите перечисленные ниже соединения и напишите реакции их синтеза, используя альдольную конденсацию.

а) $(CH_3)_2CDCHDCH(OH)CH_3$

б) $(CH_3)_2CHCH_2CD(OH)CH_3$

в) H_3C (циклопентен с группами H и OH)

г) $CH_3-C_6H_4-CH=CH-CH(OH)CH_3$

д) $CH_3CH(OH)CH_2CH_2OH$

е) $CH_3CH_2CH(OH)CH(CH_3)CH_2OH$

ж) $(CH_3)_3CCH_2CH_2CH_2OH$

з) (циклогексен с H, CHO, CH_3, H)

(Примечание: циклоприсоединение)

46. В результате реакции циклопентанона с изопропилмагнийхлоридом и последующей обработки кислот образуется только соединение **А**. Напишите механизм реакции.

А

47. Бензальдегид под действием бромной воды (Br_2/H_2O) превращается в бензойную кислоту. Эта реакция окисления типична для альдегидов. Напишите ее механизм.

$$C_6H_5-CHO \xrightarrow[H_2O]{Br_2} C_6H_5-CO_2H$$

бензальдегид — бензойная кислота

48. Одна из стадий промышленного синтеза витамина А представляет собой превращение цитраля в псевдоионон. Эта реакция является перекрестной альдольной конденсацией цитраля с соединением X. Определите соединение X.

цитраль + соединение X $\xrightarrow[-5°C]{\text{основание}}$ псевдоионон

49. Напишите механизм каждой из следующих реакций:

а) $\xrightarrow{Na_2CO_3/ДМСО,\ 85°C}$ (~90%)

б) $+ I-(CH_2)_2-C(OCH_2CH_2O)-CH_3 \xrightarrow{NaH,\ глим}$ (50%)

в) $\xrightarrow[(2)\ разб.\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ основание}$ (81%)

г) $\xrightarrow{KOH,\ C_2H_5OH}$ (42%)

д) $\xrightarrow[циклогексан\ (растворитель)]{AlCl_3}$

е) $+ C_6H_5CH{=}CH-C(O)-CO_2H \xrightarrow{основание} \xrightarrow{H^{\oplus}}$

ж) $C_6H_5-C(O)-CH{=}CH-OC_2H_5 + C_6H_5MgBr \xrightarrow{эфир} C_6H_5-C(O)-CH_2CH(C_6H_5)_2$ (90%)

з) $\xrightarrow[нагревание]{H_2O}$ (94%)

и) $C_6H_{10}{=}O + H_2N-CH_2C_6H_5 \rightarrow C_6H_{10}{=}N-CH_2C_6H_5$

к) $C_6H_{10}{=}N-CH_2C_6H_5 \xrightarrow[ДМСО]{трет\text{-}C_4H_9OK} C_6H_{11}-N{=}CH-C_6H_5$

л) $C_6H_{11}-N{=}CH-C_6H_5 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \xrightarrow{OH^{\ominus}} C_6H_{11}-NH_2 + C_6H_5CHO$

м)

OHC, H_3C, O → (*трет*-C_4H_9OK / *трет*-C_4H_9OH) → H, C, OH, O, H_3C, O (63%)

50. а) Кетен ($CH_2{=}C{=}O$) взаимодействует с водой, давая уксусную кислоту (CH_3CO_2H). Напишите механизм реакции. б) Если кетен реагирует с ацетоном, содержащим следы серной кислоты, образуется 1-метилвинилацетат (изопропенилацетат). Пользуясь реакцией кетена с водой в качестве модели, напишите механизм второй реакции.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + CH_2{=}C{=}O \xrightarrow{H^{\oplus}} (H_2C)(H_3C)C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

изопропенилацетат

51. При восстановлении α-галогенкетонов гидразином (вариант восстановлен по Кижнеру—Вольфу) получаются алкены, а не ожидаемые галогенпроизводные. Ниже приводится пример.

O, Cl, CH_3 + H_2NNH_2 → (основание / нагревание) CH_3 , а не H, H, Cl, CH_3

Напишите механизм реакции, в результате которой получается алкен.

52. При окислении *п*-метилацетофенона избытком иода в присутствии основания с удовлетворительным выходом образуется терефталевая кислота. Объясните, почему окисляется метильная группа, связанная с бензольным кольцом.

$$CH_3-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{I_2} \xrightarrow{H^{\oplus}} HO_2C-C_6H_4-CO_2H$$

п-метилацетофенон — терефталевая кислота (47%)

53. Предложите механизм следующей реакции, который объяснит образование обоих продуктов:

CH_3, O → ($K^{\oplus}\ {}^{\ominus}OC(CH_3)_3$ / $(CH_3)_3COH$) → (CH_3Cl / присоединение в течение 20 ч) → CH_3, O, CH_3 (40%) + CH_3, O, H_3C, CH_3 (12%)

*54**. Растворители, способные к образованию водородных связей, сдвигают поглощение связи C=O в сторону низких частот по сравнению со спектрами, снятыми в тетрахлориде углерода. Почему?

*55**. Имеются две трубки А и Б. В каждой из них содержится одно из двух веществ в приведенных ниже парах. Укажите, при помощи какого спектрального метода можно идентифицировать оба члена приведенных ниже пар.

а) метилциклопентан и 2-метилциклогексанон

б) 2-циклогексенон и 3-циклогексенон

в) =O; O=

г) ацетон и 1,1,1-трихлорацетон

д) 2,4-пентандион и 2,3-бутандион

е) =O, Cl (*цис и транс*)

ж) $CH_3CH{=}CH{-}CHO$; $(CH_3)_2C{=}CH{-}CHO$

* Решение отмеченных звездочкой задач требует знания спектроскопии.

з) O и HO CN

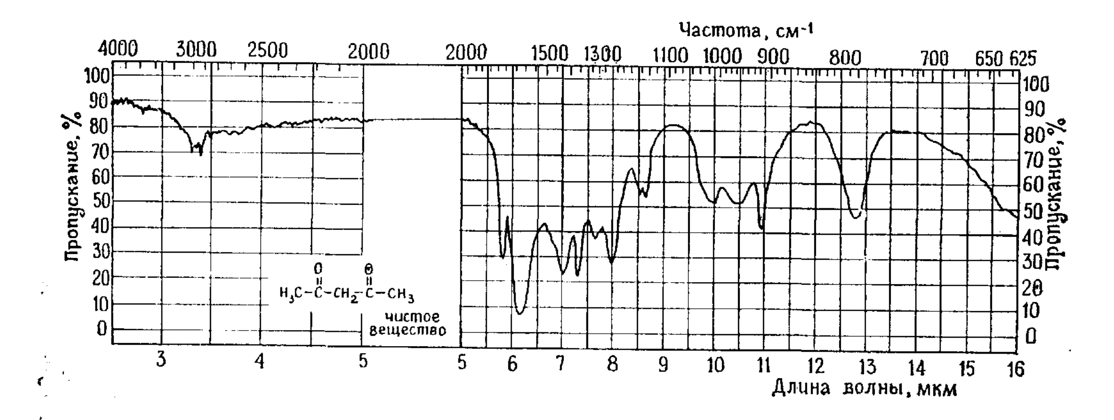
к) O O и O O

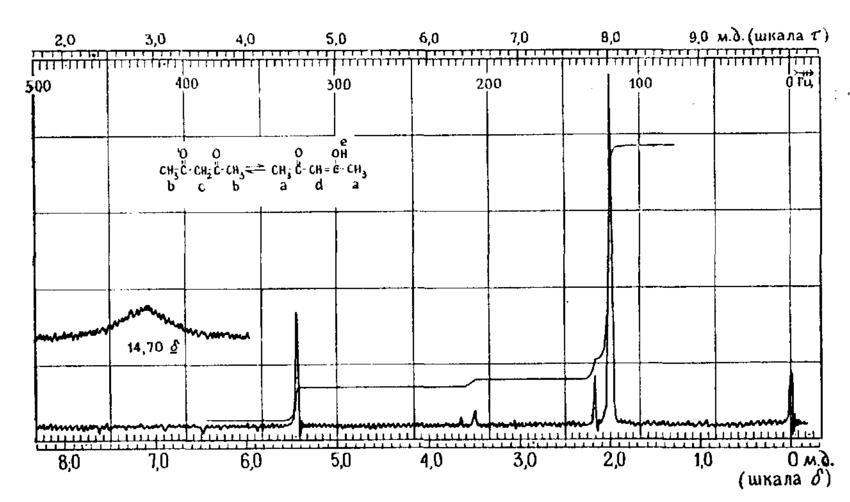
и) O H ; OH O HO H

л) H_3C CH_3 =O и CH_3 H_3C O

*56**. Дейтерированная трифторуксусная кислота катализирует автоконденсацию ацетона. К сожалению, кинетику реакции нельзя изучать при помощи ЯМР, так как все сигналы, за исключением одного (~10δ), исчезают. Почему?

*57**. Ниже приведены ИК- и ЯМР-спектры ацетилацетона ($CH_3COCH_2COCH_3$, мол. масса 100,12, n_D^{20} = 1,4494, т. кип. 133—135 °C). Объясните особенности этих спектров.





© Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.

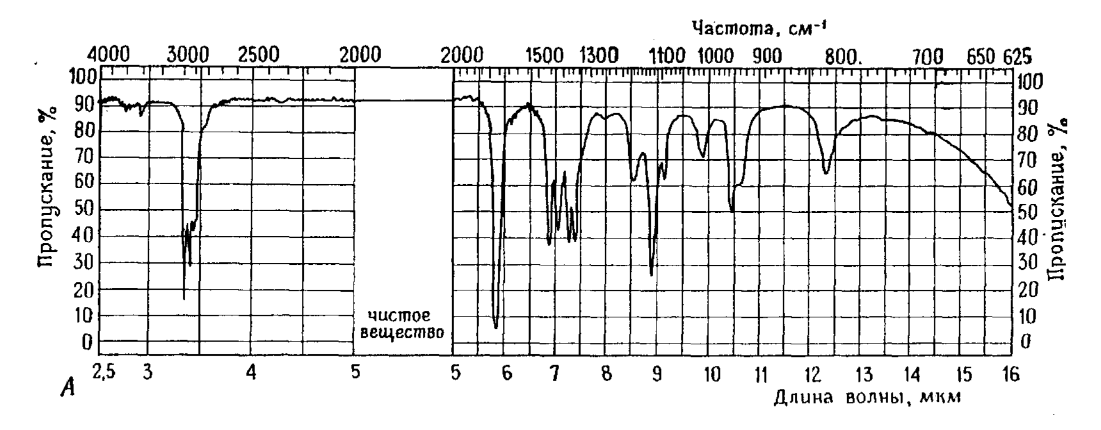
*58**. Ниже приведены инфракрасные спектры 1,1,1-трихлорацетона, пентахлорацетона и 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетрафторацетона. Укажите, какому соединению соответствует каждый спектр.

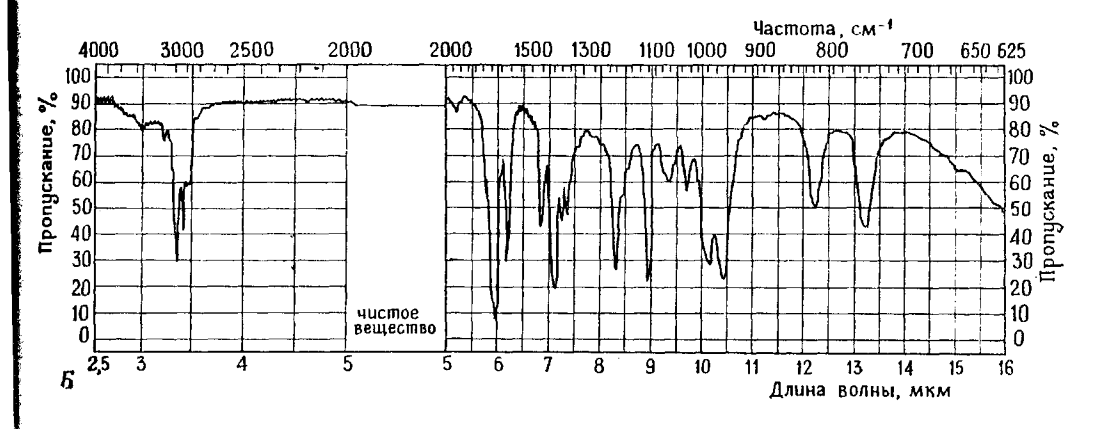
Частота, см⁻¹
4000 3000 2500 2000 2000 1500 1300 1100 1000 900 800 700 650 625
Пропускание, %
чистое вещество
2,5 3 4 5 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Длина волны, мкм
А

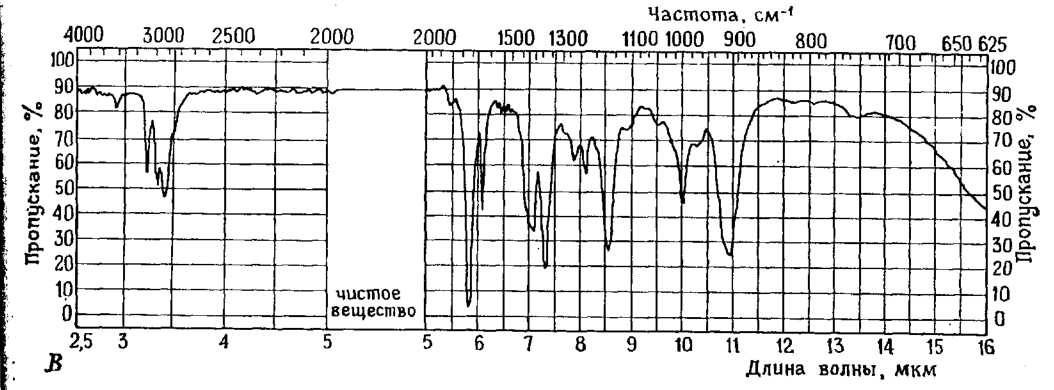
Частота, см⁻¹
4000 3000 2500 2000 2000 1500 1300 1100 1000 900 800 700 650 625
Пропускание, %
чистое вещество
2,5 3 4 5 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Длина волны, мкм
Б

Частота, см⁻¹
4000 3000 2500 2000 2000 1500 1300 1100 1000 900 800 700 650 625
Пропускание, %
чистое вещество
2,5 3 4 5 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Длина волны, мкм
В

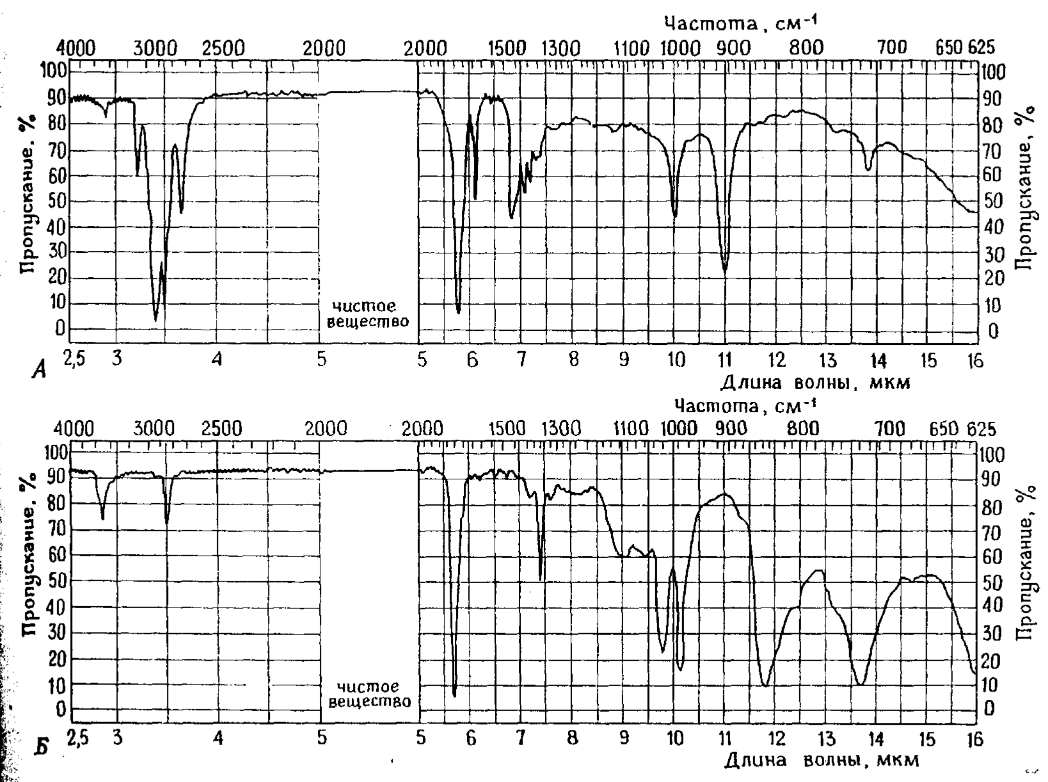
*59**. Ниже представлены инфракрасные спектры 5-гексен-2-она, 1-пентен-3-она и 3-пентанона. Укажите, какому соединению соответствует каждый спектр.

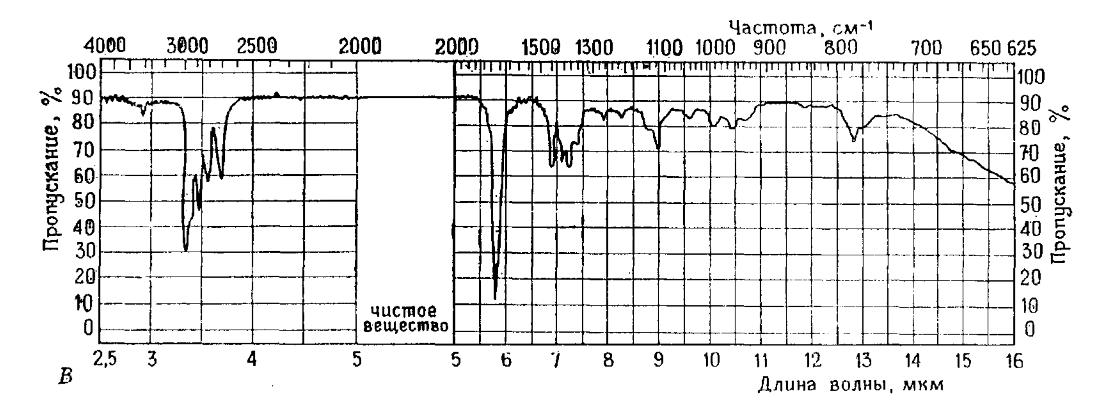




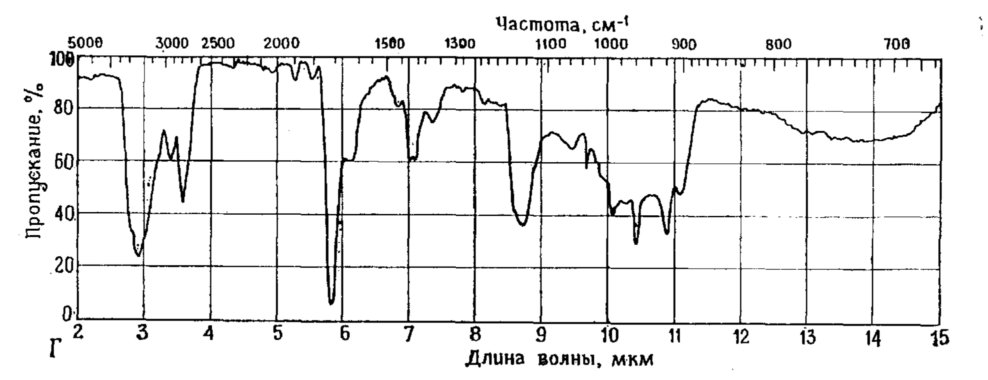


*60**. Ниже приведены инфракрасные спектры акролеина, масляного альдегида, трихлоруксусного альдегида (хлораля) и 10-ундеценаля. Укажите, какому соединению соответствует каждый спектр.





В

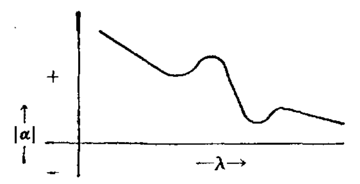


Г

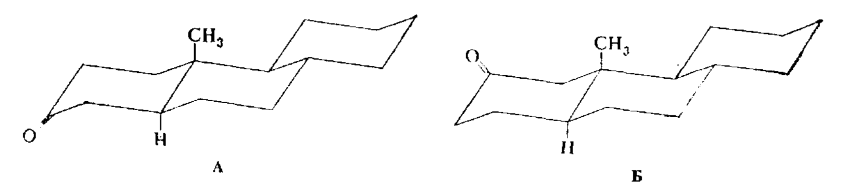
61. (+)-3-Метилциклогексанон характеризуется положительным вращением при D-линии, положительным эффектом Коттона и абсолютной (R)-конфигурацией. Установите его конформацию, пользуясь правилом октантов.

62. *транс*-2-Хлор-5-метилциклогексанон может быть либо диаксиальным, либо диэкваториальным. В метаноле это соединение является правовращающим и отличается положительным эффектом Коттона, в то время как в октане оно будет левовращающим, а знак эффекта Коттона станет отрицательным. Чтобы объяснить поведение этого вещества, сначала установите его конформации, а затем решите, зависят ли они от растворителя.

63. Ниже приведена кривая ДОВ соединения с положительным вращением при D-линии, но с отрицательным эффектом Коттона. (Подобные ситуации не столь необычны, как это может показаться.) Объясните на основании данной кривой, каким образом вращение при D-линии и эффект Коттона соединения могут иметь противоположные знаки.



64. Кетоны **А** и **Б** характеризуются положительным эффектом Коттона, хотя амплитуда кривой для **А** гораздо меньше, чем для **Б**. Тем не менее их можно легко отличить друг от друга, если добавить к каждому кетону раствор хлористого водорода в метаноле и еще раз снять кривые ДОВ. В результате амплитуда кривой соединения **А** приблизится к нулю, в то время как амплитуда кривой кетона **Б** практически не изменится. Почему?



19. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

19.1. ВВЕДЕНИЕ

Карбоксильную группу —C(O)OH формально можно рассматривать как карбонильную группу, связанную с гидроксильной. Однако, поскольку π-связь карбонильной группы сопряжена со свободной парой электронов гидроксила, целесообразнее будет считать группу —C(O)OH новой функциональной группой.

Способность служить донором протонов, иными словами, действовать в качестве кислоты, является отличительной чертой карбоксильной группы. Впрочем, значение карбоновых кислот далеко не сводится к этому простому

$R{-}C({=}O){-}OH$ карбоновая кислота

$R{-}C({=}O){-}OR$ сложный эфир

$R{-}C({=}O){-}O{-}C({=}O){-}R$ ангидрид карбоновой кислоты

$R{-}C({=}O){-}Cl$ хлорангидрид карбоновой кислоты (ацилхлорид)

$R{-}C({=}O){-}NH_2$ амид

$R{-}C{\equiv}N$ нитрил

$R{-}C({=}O){-}O{-}OH$ надкислота

$R{-}C({=}O){-}O{-}O{-}C({=}O){-}R$ ангидрид надкислоты (ацилпероксид)

$RR'C{=}C{=}O$ кетен

(цикл)—O—C=O лактон

(цикл)—NR—C=O лактам

$R{-}C({=}O){-}NR'{-}C({=}O){-}R''$ или (цикл)—C(=O)—NR'—C(=O)— имид (ациклический или циклический)

$RO{-}C({=}O){-}OR$ карбонат

$R_2N{-}C({=}O){-}NR_2$ мочевина

$R_2N{-}C({=}O){-}OR$ уретан

Рис. 19-1. Производные карбоновых кислот.

Кружками обозначены циклические структуры. Нитрилы называют также *цианидами* (см. объяснение в разд. 19.2). Хотя кетены можно рассматривать как внутримолекулярные ангидриды, мы будем называть ангидридами только те соединения, которые содержат группу $-C({=}O){-}O{-}C({=}O)-$.

свойству, поскольку они образуют разнообразные производные, которые участвуют во многих важных реакциях. На рис. 19-1 показаны наиболее распространенные производные карбоновых кислот.

В начале этой главы мы остановимся на номенклатуре карбоновых кислот и их наиболее известных производных. Затем мы коснемся факторов,

определяющих кислотность этих соединений, после чего перейдем к их синтезу.

Вслед за этим мы подробно познакомимся со свойствами некоторых производных карбоновых кислот. Мы изучим образование и гидролиз сложных эфиров и амидов. Карбоновые кислоты могут отщеплять диоксид углерода ($RCO_2H \rightarrow RH + CO_2$). С реакцией этого типа, называемой **декарбоксилированием**, мы также познакомимся.

Далее мы рассмотрим некоторые сложные эфиры, играющие важную роль в биологических процессах. Поскольку полимеры, содержащие амидную и сложноэфирную связи, очень важны в нашей повседневной жизни, мы изучим некоторые из этих синтетических полимеров. В конце главы мы обсудим спектральные свойства карбоновых кислот и родственных соединений.

19.2. НОМЕНКЛАТУРА

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ. По системе IUPAC карбоновые кислоты называют, выбирая за основу наиболее длинную цепь, содержащую карбоксильную группу, и добавляя окончание *-овая кислота*; углеродному атому карбоксильной группы приписывают номер 1.

$CH_3CH_2CO_2H$	$CH_3C(CH_3)_2CO_2H$	$O_2N-C_6H_4-CHClCH_2CO_2H$
пропановая кислота	диметилпропановая кислота	3-хлор-3-(*п*-нитрофенил)-пропановая кислота

Карбоновые кислоты были известны еще на заре органической химии, и поэтому они вошли в обиход под своими тривиальными названиями, которые обычно указывают на природный источник данной кислоты или ее производного. Тривиальные названия некоторых наиболее важных карбоновых кислот даны в табл. 19-1.

При пользовании тривиальными названиями карбоновых кислот положение заместителей обозначают не цифрами, а греческими буквами.

тривиальное: δ γ β α

$$\overset{\delta}{\underset{5}{C}}-\overset{\gamma}{\underset{4}{C}}-\overset{\beta}{\underset{3}{C}}-\overset{\alpha}{\underset{2}{C}}-\underset{1}{CO_2H}$$

IUPAC: 5 4 3 2 1

обозначение заместителей

$C_6H_5-CH_2CH_2CO_2H$	$Cl-C_6H_4-CH_2CH_2CO_2H$
β-фенилпропионовая кислота	β-(*п*-хлорфенил)пропионовая кислота

Ароматические карбоновые кислоты называют обычно по ароматической системе, содержащей карбоксильную группу.

$Cl-C_6H_4-CO_2H$	$C_{10}H_7-CO_2H$	$C_4H_3O-CO_2H$
п-хлорбензойная кислота	β-нафтойная кислота	α-фуранкарбоновая кислота

По такому же принципу называют надкислоты — соединения типа RC(O)—OOH.

$CH_3C(=O)-O-O-H$ — надуксусная кислота

м-хлорнадбензойная кислота ($3-ClC_6H_4CO_3H$)

Для обозначения различных компонентов карбоксильной группы следует пользоваться следующей терминологией:



Таблица 19-1

Тривиальные названия обычных карбоновых кислот [a]

Число атомов углерода	Название кислоты	Происхождение названия	Т. кип., °С	Т. пл., °С
1	Муравьиная	лат. formica — муравьи	100,7	8,4
2	Уксусная	лат. acetum — уксус	118,2	16,6
3	Пропионовая	греч. proto — первый. pion — жир	141,4	—20,8
4	Масляная	лат. butyrum — масло	164,1	—5,5
5	Валериановая	Корень валерианы	186,4	—34,5
6	Капроновая	лат. caper — коза	205,4	—3,9
7	Энантовая	греч. oenanthe — цветок винограда	223,0	—7,5
8	Каприловая	лат. caper — коза	239,3	16,3
9	Пеларгоновая	Пеларгония (герань)	253,0	12,0
10	Каприновая	лат. caper — коза	268,7	31,3
11	Ундекановая	греч. одиннадцать	280	28,5
12	Лауриновая	laurel — лавр		43,2
13	Тридекановая	греч. тринадцать		41,6
14	Миристиновая	myristica fragrans — мускатный орех		54,4
15	Пентадекановая	греч. пятнадцать		52,3
16	Пальмитиновая	Пальмовое масло		62,8
17	Маргариновая	греч. margaron — жемчуг		61,2
18	Стеариновая	греч. stear — сало		69,6
19	Нонадекановая	греч. девятнадцать		68,7
20	Арахиновая	Arachis hypogaea — земляной орех		75,4
21	Генейкозановая			74,3
22	Бегеновая	Бегеновое масло		79,9
23	Трикозановая			79,1
24	Тетракозановая			84,2
25	Пентакозановая			83,5
26	Церотиновая	лат. cera — воск		87,7

[a] *Noller C. R.*, Chemistry of Organic Compounds, 3rd edition, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1965.

1. Дайте несколько различных названий следующим соединениям:

а) $CH_3CH_2CH(CH_3)CO_2H$
б) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CO_2H$
в) $CH_3CH(CO_2H)CH_2CH_3$
г) $BrCH_2CH_2CH(CH_3)CO_2H$
д) $BrCH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2CO_2H$
е) n-$O_2NC_6H_4CO_2H$
ж) $CH_3CH(CH_3)CH(n\text{-}ClC_6H_4)CH_2CO_2H$

ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. В основе их названий лежат названия соответствующих карбоновых кислот. Например, в случае ацилгалогенидов следует отбросить окончание *-овая кислота* и написать вместо этого *-илгалогенид*. *Ангидриды кислот* называют так же, как соответствующие кислоты, заменяя только слово *кислота* на *ангидрид*. Названия амидов по системе IUPAC образуют, опуская окончание *-овая кислота* и добавляя *амид*. Простые амиды $RC(O)NH_2$ — амиды с *одним* заместителем у атома азота называют N-замещенными амидами. Амиды с *двумя* заместителями у атома азота называются N,N-дизамещенными амидами.

Наконец, сложные эфиры обозначают как производные кислотного (*а не* спиртового) компонента молекулы. Первая половина названия относится к алкильной или арильной группе спирта, а вторая — к кислоте, причем окончание *-овая кислота* заменяется суффиксом *-ат*.

В приведенных ниже примерах сначала дается тривиальное наименование, а под ним — название по системе IUPAC.

$CH_3-C(=O)-O-H$
уксусная кислота
этановая кислота

$CH_3-C(=O)-Cl$
ацетилхлорид
этаноилхлорид

$CH_3-C(=O)-OCH_3$
метилацетат
метилэтаноат

$CH_3-C(=O)-NH_2$
ацетамид
этанамид

$CH_3-C(=O)-N(CH_3)H$
N-метилацетамид
N-метилэтанамид

$CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3$
уксусный ангидрид
этановый ангидрид

Для обозначения солей карбоновых кислот окончание *-овая кислота* заменяется на *-оат*, после чего пишут название катиона. Следовательно, суффикс *-оат* употребляется для обозначения как сложных эфиров, так и солей.

$NH_4^{\oplus}\ CH_3CO_2^{\ominus}$
этаноат аммония
(ацетат аммония)

$Ca^{2\oplus}(CH_3CH_2CO_2^{\ominus})_2$
пропаноат кальция
(пропионат кальция)

Нитрилы или цианиды (R—CN) также можно рассматривать как производные карбоновых кислот. Их номенклатура отражает примечательное изменение в порядке нумерации. Если соединение называется *нитрилом*, т. е. производным карбоновой кислоты, C1 будет атомом углерода циангруппы —CN, а название нитрила будет определяться общим числом атомов углерода в скелете, включая C1. Напротив, наименование *цианид* означает, что атом углерода циангруппы не входит в состав скелета, а является частью заместителя.

CH_3CH_2CN
пропаннитрил (IUPAC)
пропионитрил (тривиальное название)
этилцианид (тривиальное название)

C_6H_5-CN
бензолкарбонитрил (IUPAC)
фенилцианид (тривиальное название)
бензонитрил (тривиальное название)

Ниже показано, как следует называть производные мочевины, карбонаты и карбаматы (уретаны).

$$H_2N-C(=O)-NH_2$$
мочевина

$$H_2N-C(=O)-N(CH_3)_2$$
N, N-диметилмочевина

$$CH_3(H)N-C(=O)-N(H)CH_3$$
N, N′-диметилмочевина*

$$CH_3-O-C(=O)-O-CH_3$$
диметилкарбонат

$$O=C\langle O-CH_2-CH_2-O\rangle$$
этиленкарбонат

$$C_6H_5-CH_2O-C(=O)-Cl$$
бензилхлоркарбонат

$$C_2H_5O-C(=O)-N(H)C_6H_5$$
этил-N-фенилуретан

---

2. Назовите следующие соединения:

а) $Ca(CH_3CO_2)_2$

б) $NaHCO_2$

в) *п*-NCC_6H_4CN

г) $CH_3C(O)OC_6H_5$

д) (пиридин-3-ил)$C(O)NH_2$

е) $C_6H_5C(O)OC(O)C_6H_5$

ж) $C_6H_5C(O)OCH_2C_6H_5$

з) $C_6H_5OC(O)OCH_2C_6H_5$

и) (фуран-2-ил)$C(O)OCH(C_6H_5)_2$

к) $CH_3CHNH_2CO_2H$

19.3. ОБРАЗОВАНИЕ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ И КИСЛОТНОСТЬ

ВОДОРОДНЫЕ СВЯЗИ. Карбоновые кислоты, так же как енолы и спирты, способны служить донорами водородных связей. Если акцептором является достаточно сильное основание, образование водородной связи предшествует полному переносу протона к основанию. В этом случае донор водородной связи считают «кислотой». Будет ли данное соединение «донором водородной связи» или «кислотой» зависит от природы «акцептора водородной связи» или «основания». *Чем сильнее основание, тем больше вероятность того, что данное соединение будет вести себя по отношению к нему как кислота.*

$$\underset{\text{кислота}}{R-C(=\ddot{O})-\ddot{O}-H}\ \cdots\ \underset{\text{основание}}{:B} \rightarrow \underset{\text{соль}}{R-C(=\ddot{O})-\ddot{O}:^{\ominus}\quad H-B^{\oplus}}$$

* Обозначение N,N′ указывает на присутствие заместителей при каждом из двух атомов азота.

Образование водородных связей оказывает сильное влияние на свойства карбоновых кислот. Так, например, благодаря образованию водородных связей 1-пентанол и пентановая кислота обладают почти одинаковой растворимостью в воде (около 3 г на 100 г воды), которая значительно выше, чем в случае пентана, который не образует водородных связей с водой и не растворим в ней.

$$R-C\begin{matrix}\nearrow O\cdots H\searrow \\ \searrow O-H\nearrow\end{matrix}O-H$$

образование водородных связей между молекулами воды и кислоты

Межмолекулярные водородные связи, возникающие между молекулами карбоновых кислот, настолько прочны, что даже в газообразном состоянии значительная часть этих молекул существует в виде димеров. По той же

Таблица 19-2

Температуры кипения альдегидов, спиртов и кислот

Тип соединений	Соединение	Класс	Т. кип. (т. пл.), °С	Молекулярная масса
1 атом углерода	CH_2O	Альдегид	−21	30
	CH_3OH	Первичный спирт	65	32
	HCO_2H	Кислота	101	46
2 атома углерода	CH_3CHO	Альдегид	21	44
	CH_3CH_2OH	Первичный спирт	79	46
	CH_3CO_2H	Кислота	118	60
3 атома углерода	CH_3CH_2CHO	Альдегид	50	58
	$CH_3CH_2CH_2OH$	Первичный спирт	97	60
	$CH_3CHOHCH_3$	Вторичный спирт	83	60
	$CH_3CH_2CO_2H$	Кислота	141	74
Ароматические	C_6H_5CHO	Альдегид	185	106
	$C_6H_5CH_2OH$	Первичный спирт	205	108
	$C_6H_5CO_2H$	Кислота	249 (123)	122

причине карбоновые кислоты отличаются гораздо меньшей летучестью по сравнению с соответствующими спиртами и альдегидами. В табл. 19-2 сравниваются температуры кипения родственных кислот, спиртов и альдегидов.

$$R-C\begin{matrix}\nearrow O\cdots H-O\searrow \\ \searrow O-H\cdots O\nearrow\end{matrix}C-R$$

образование водородных связей в димере карбоновой кислоты

КИСЛОТНОСТЬ. *Карбоновые кислоты обладают более ярко выраженными кислотными свойствами, чем спирты*, из-за стабилизации карбоксилат-аниона (но не алкоголят-иона), вызванной делокализацией отрицательного заряда (рис. 19-2). Другими словами, карбоксилат-ион стабилизирован вследствие резонанса.

$$\left[R-C\begin{matrix}\nearrow \ddot{O}: \\ \searrow \ddot{O}:^{\ominus}\end{matrix} \leftrightarrow R-C\begin{matrix}\nearrow \ddot{O}:^{\ominus} \\ \searrow \ddot{O}:\end{matrix}\right] \equiv R-C\begin{matrix}\nearrow \ddot{O}: \\ \ominus \\ \searrow \ddot{O}:\end{matrix}$$

делокализация в карбоксилат-ионе

Из чего же следует, что в карбоксилат-ионе действительно имеет место делокализация π-электронов? Если бы ее не было, в карбоксилат-ионе присутствовали бы два разных типа связей между атомами углерода и кислорода.

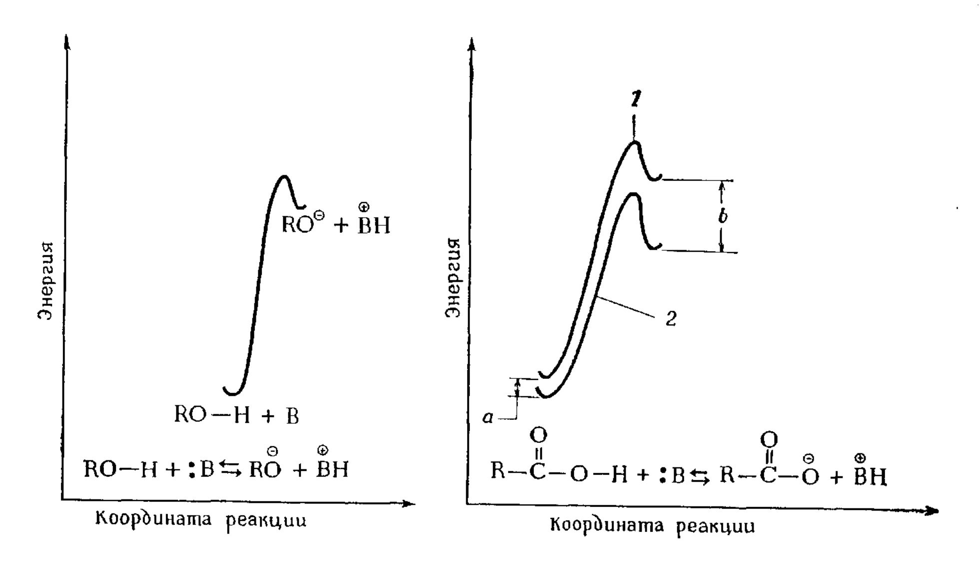


Рис. 19-2. Влияние делокализации на кислотность.

Степень делокализации изменяется в ряду $RCO_2^{\ominus} \gg RCO_2H \gg ROH$, $RO^{\ominus}$. Энергия *a* — стабилизация, вызванная делокализацией в RCO_2H; *б* — стабилизация, обусловленная делокализацией в $RCO_2^{\ominus}$. *1* — гипотетическая кривая, делокализация отсутствует; *2* — истинная кривая — имеется делокализация.

Однако, как показал рентгеноструктурный анализ солей карбоновых кислот, длина обеих связей одинакова, что свидетельствует о стабилизации аниона вследствие резонанса.

R—C(=O)—O—H — различные длины связей — карбоновая кислота

R—C(O)(O)$^{\ominus}$ — одинаковые длины связей — карбоксилат-ион

Хотя сама карбоксильная группа также может быть изображена при помощи резонансных структур, в данном случае они не имеют значения, так как делокализация приводит к разделению зарядов и, более того, затрагивает разные связи.

$R—C(=\ddot{O}:)—\ddot{O}—H \leftrightarrow R—C(—\ddot{O}:^{\ominus})=O^{\oplus}—H$ **Делокализация не имеет значения**

Кислотность данного соединения выражают количественно через **константу кислотности** (называемую также **константой диссоциации**) K_a или через pK_a (отрицательный логарифм K_a). Константы кислотности большинства карбоновых кислот составляют около 10^{-5} (например, для уксусной кислоты $K_a = 1{,}8 \cdot 10^{-5}$ при 20 °C), что свидетельствует о довольно высокой концентрации неионизованной формы кислоты. Вот почему бо́льшая часть карбоновых кислот относится к *слабым кислотам*. Равновесие, определяющее

K_a, и уравнение, связывающее рK_a и K_a, показаны ниже. В уравнении для константы равновесия $[RCO_2H]$ обозначает концентрацию неионизованной кислоты.

$$RCO_2H \rightleftarrows RCO_2^{\ominus} + H^{\oplus}$$

$$K_a = \frac{[H^{\oplus}][RCO_2^{\ominus}]}{[RCO_2H]} \qquad pK_a = -\lg K_a$$

Степень протонирования карбоксилат-аниона водой, в результате которого образуется карбоновая кислота, служит косвенным показателем кислотности данного соединения. Ее выражают через рK_b карбоксилат-иона. Заметьте, что концентрация воды не входит в уравнение, определяющее K_b.

$$RCO_2^{\ominus} + H_2O \rightleftarrows RCO_2H + OH^{\ominus}$$

$$K_b = \frac{[RCO_2H][OH^{\ominus}]}{[RCO_2^{\ominus}]} \qquad pK_b = -\lg K_b$$

Для разбавленных водных растворов

$$K_w = K_a K_b$$

где

$$K_w = [H^{\oplus}][OH^{\ominus}] \approx 10^{-14}$$

Следовательно,

$$pK_a + pK_b \approx 14$$

Большинство простых карбоновых кислот характеризуется величинами рK_a около 5. Однако любой заместитель в молекуле данной кислоты,

Таблица 19-3

Влияние заместителей на кислотность

Кислота	рK_a[a]
CH_3CO_2H	4,8
$ClCH_2CO_2H$	2,9
Cl_2CHCO_2H	1,3
Cl_3CCO_2H	0,7
FCH_2CO_2H	2,6
F_3CCO_2H	0,2
$CH_3CH_2CH_2CO_2H$	4,8
$ClCH_2CH_2CH_2CO_2H$	4,6
$CH_3CHClCH_2CO_2H$	4,0
$CH_3CH_2CHClCO_2H$	2,9
Бензойная	4,2
п-Метоксибензойная [б]	4,5
п-Хлорбензойная	4,0
п-Бромбензойная	4,0
п-Нитробензойная	3,4

[a] Чем меньше величина рK_a, тем сильнее кислота.

[б] Бензойные кислоты с заместителями в *орто*-положении по отношению к карбоксильной группе отличаются повышенной кислотностью; причины этого явления сложные и окончательно не выяснены. Например, величина рK_a *о*-толуиловой кислоты (*о*-$CH_3C_6H_4CO_2H$) равна 3,9, а *п*-толуиловой кислоты (*п*-$CH_3C_6H_4CO_2H$) — 4,4.

который стабилизирует возникающий из нее карбоксилат-ион, будет увеличивать ее кислотность (величина рK_a кислоты при этом уменьшится). Проще всего стабилизировать карбоксилат-ион при помощи электроотрицательных

заместителей, например галогенов, которые рассредоточивают отрицательный заряд. Влияние галогенирования на кислотность уксусной кислоты показано в табл. 19-3. Обратите внимание на то, что кислотность становится прежней при удалении электроотрицательного заместителя от карбоксильной группы. Это согласуется с быстрым уменьшением индуктивного эффекта, оказываемого одной группой на другую, по мере возрастания числа связей между ними.

Кислотность ароматических карбоновых кислот почти не зависит от резонансных эффектов (табл. 19-3). Это связано с тем, что нельзя нарисовать такие резонансные структуры, в которых отрицательный заряд карбоксилат-аниона переходил бы на ароматическое кольцо. Любая попытка сделать это приводит к разрыву связи между кольцом и карбоксильной группой:

$$C_6H_5-C(=O)O^{\ominus} \nleftrightarrow C_6H_5^{\ominus} + O=C=O$$ не происходит

Заместитель в кольце может изменить индуктивный эффект ароматического ядра или степень сольватации кислоты и аниона; это самое сильное воздействие, которое заместитель способен оказать на кислотность бензойной кислоты ($C_6H_5CO_2H$). Не удивительно поэтому, что алифатические кислоты, в которых заместители могут быть связаны непосредственно с атомом C_α, более подвержены индуктивным эффектам, чем ароматические кислоты.

---

3. Объясните, почему фенил-анион не способен делокализовать свой отрицательный заряд по кольцу?

$C_6H_5^{\ominus}$ фенил-анион

Образование водородных связей стабилизирует анионы, в том числе и карбоксилат-ионы.

Если карбоксилат-ион может быть стабилизирован внутримолекулярными водородными связями, это приведет к возрастанию кислотности родоначальной карбоновой кислоты. В качестве примера ниже сравниваются величины кислотности салициловой кислоты (*о*-оксибензойной кислоты), для которой возможно образование внутримолекулярных водородных связей, и *о*-метоксибензойной кислоты, для которой это исключено.

салициловая кислота $pK_a = 2{,}98$ $\xrightarrow{-H^{\oplus}}$ салицилат-ион (точная геометрия неизвестна) — стабилизация аниона внутримолекулярной водородной связью

о-метоксибензойная кислота $pK_a = 3{,}09$ $\xrightarrow{-H^{\oplus}}$ o-$CH_3OC_6H_4CO_2^{\ominus}$ — анион не стабилизирован внутримолекулярной водородной связью

4. На основании данных, приведенных в табл. 19-3, определите направление индуктивного эффекта фенильной группы.

5. Величины K_a для *о*- и *м*-нитробензойных кислот составляют соответственно $670\cdot10^{-5}$ и $32\cdot10^{-5}$. а) Рассчитайте значения их рK_a. б) Пользуясь данными, представленными в табл. 19-3, вычислите K_a *п*-нитробензойной кислоты. в) Сравните кислотность *п*- и *м*-нитробензойных кислот. г) Какой вы можете сделать вывод?

19.4. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В предыдущих главах мы уже упоминали некоторые наиболее важные методы синтеза карбоновых кислот; они представлены на рис. 19-3. Теперь познакомимся с иными путями получения карбоновых кислот.

$$R-CH_2OH \xrightarrow{MnO_4^{\ominus}} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} RCO_2H \quad \text{(разд. 10.7)}$$

$$R-CHO \xrightarrow[H^{\oplus},\ \text{нагревание}]{Cr_2O_7^{2\ominus}} RCO_2H \quad \text{(разд. 10.7)}$$

$$R-CH=CH-R' \xrightarrow{O_3} \xrightarrow{H_2O_2} RCO_2H + R'CO_2H \quad \text{(разд. 8.9)}$$

$$R-CH=CH-R' \xrightarrow{MnO_4^{\ominus}} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} RCO_2H + R'CO_2H \quad \text{(разд. 8.9)}$$

$$R-C\equiv C-R' \xrightarrow{O_3} \xrightarrow{H_2O} RCO_2H + R'CO_2H \quad \text{(разд. 9.10)}$$

$$C_6H_5-C(R)(R)H \xrightarrow[OH^{\ominus},\ \text{нагревание}]{MnO_4^{\ominus}} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_6H_5-CO_2H \quad \text{(разд. 16.8)}$$

Рис. 19-3. Наиболее важные реакции синтеза карбоновых кислот (R и R'—алкил или арил).

СИНТЕЗ ГРИНЬЯРА. При взаимодействии магнийорганических соединений с диоксидом углерода образуются соли карбоновых кислот. Эти соли превращают в соответствующие карбоновые кислоты действием более сильной кислоты, чем получаемая карбоновая кислота. Часто для этого используют соляную кислоту.

Общая схема реакции:

$$R-MgX + CO_2 \xrightarrow{\text{эфир}} R-C(=O)O^{\ominus}\ \overset{\oplus}{M}gX \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R-C(=O)OH$$

Примеры:

$$2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2-MgBr + CO_2 \xrightarrow{\text{эфир}} 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2-C(=O)-\overset{\ominus\oplus}{O}MgBr \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

$$\rightarrow 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2-CO_2H \quad (60\%)$$

2,4,6-триметилбензойная кислота

$$CH_3CH_2-\underset{C_6H_5}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CH_2MgCl \xrightarrow[\text{эфир}]{CO_2} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} CH_3CH_2-\underset{C_6H_5}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CH_2-CO_2H \quad (50\%)$$

3-метил-3-фенилпентановая кислота

---

6. Напишите реакции синтеза следующих соединений, исходя из любого алкена и других необходимых реагентов:

а) муравьиная кислота
б) этановая кислота
в) 2,2-диметилбутановая кислота
г) бензойная кислота
д) $HO_2C(CH_2)_4CO_2H$ (адипиновая кислота)

ГИДРОЛИЗ НИТРИЛОВ. Гидролиз алифатических и ароматических нитрилов при кипячении в водном растворе минеральной кислоты дает соответствующую карбоновую кислоту.

Общая схема реакции:

$$R-CN \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} R-C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow OH\end{matrix}$$

Примеры:

$$C_6H_5CH_2CN + H_2O \xrightarrow[\text{кипячение}]{H_2SO_4} C_6H_5CH_2CO_2H \quad (77\%)$$

фенилуксусная кислота

$$CH_2=CH-CH_2-CN + H_2O \xrightarrow[\text{нагревание 15 мин}]{HCl} CH_2=CH-CH_2-CO_2H \quad (55\%)$$

винилуксусная кислота

Механизм:

$$H^{\oplus} + R-C\equiv N \rightleftarrows R-\overset{\oplus}{C}=NH \overset{H_2O}{\rightleftarrows} R-\underset{H\overset{\oplus}{O}H}{\underset{|}{C}}=N-H \rightleftarrows R-\underset{OH}{\underset{|}{C}}=\overset{\oplus}{N}H_2$$

$$\xrightleftharpoons{-H^{\oplus}} R-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-NH_2 \text{ (промежуточный амид (выделяется))} \overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows} R-\overset{OH}{\overset{|}{\overset{\oplus}{C}}}-NH_2 \overset{H_2O}{\rightleftarrows} R-\overset{OH}{\overset{|}{\underset{H\overset{\oplus}{O}H}{\underset{|}{C}}}}-NH_2$$

$$\rightleftarrows R-\overset{OH}{\overset{|}{\underset{OH}{\underset{|}{C}}}}-\overset{\oplus}{N}H_3 \rightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + NH_4^{\oplus}$$

промежуточный амид (выделяется)

В то время как алифатические нитрилы получают обычно при помощи нуклеофильных реакций типа S 2, для синтеза ароматических нитрилов используют специфическую последовательность реакций, которая обсуждается в гл. 22. Известно, что алифатические или ароматические нитрилы можно синтезировать, дегидратируя соответствующий амид в присутствии пентаоксида фосфора (P_2O_5) или тионилхлорида ($SOCl_2$).

Ниже в качестве примера приведен синтез нитрила изомасляной кислоты.

$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 \xrightarrow[200\,°C]{P_2O_5} CH_3-\underset{CH_3}{\overset{H}{C}}-C\equiv N \qquad (86\%)$$

амид изомасляной кислоты — нитрил изомасляной кислоты

Легкое превращение амида в нитрил может привести к мысли, что разумный синтетический путь получения карбоновых кислот должен проходить через следующую последовательность стадий:

амид → нитрил → карбоновая кислота

Однако этот путь не имеет никакого практического значения. Почему? Потому что на самом деле амид является промежуточным соединением при гидролизе нитрила в соответствующую кислоту (см. механизм).

---

7. Предложите путь превращения 1,4-дибромбутана в 1,6-гександикарбоновую кислоту.

УВЕЛИЧЕНИЕ ДЛИНЫ ЦЕПИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. Синтез Арндта — Эйстерта представляет собой удобный способ превращения карбоновой кислоты (RCO_2H) в ее ближайший высший гомолог (RCH_2CO_2H). Ниже приведены суммарное уравнение реакции и ее постадийный анализ.

Полная последовательность стадий:

$$\underset{1}{R-CO_2H} \xrightarrow{А} \underset{2}{R-COCl} \xrightarrow{Б} \underset{3}{RC(O)-CHN_2} \xrightarrow{В} \underset{4}{RCH_2CO_2H}$$

Анализ:

Стадия А. Карбоновые кислоты легко превращаются в соответствующие хлорангидриды в результате реакции с раствором тионилхлорида в эфире.

Стадия Б. Хлорангидрид (2) превращают в *диазокетон* (3) при помощи ацилирования диазометана (CH_2N_2). (Получение этой небольшой молекулы, обладающей необычайно высокой реакционной способностью, описано в разд. 21.6.)

$$^{\ominus}{:}CH_2-\overset{\oplus}{N}\equiv N{:} \leftrightarrow CH_2=\overset{\oplus}{N}=\ddot{N}{:}^{\ominus}$$ резонансные структуры диазометана

$$RC(O)Cl + CH_2N_2 \rightarrow \underset{\text{диазокетон}}{RC(O)-CHN_2} + HCl$$

Диазокетон значительно устойчивее диазометана или других диазоалканов, так как способен к делокализации отрицательного заряда вследствие наличия карбонильной группы.

$$R-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{\ominus}{C}}-\overset{\oplus}{N}\equiv N{:} \leftrightarrow R-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{C}=\overset{\oplus}{N}=\ddot{N}{:}^{\ominus} \leftrightarrow R-\overset{\ominus\ddot{}}{\overset{:O:}{C}}=\underset{H}{C}-\overset{\oplus}{N}\equiv N{:}$$ резонансные структуры диазокетонов

Стадия В. В присутствии иона серебра, который служит катализатором, диазокетон разлагается до карбена или другого эквивалентного соединения; при этом выделяется молекулярный азот. Группа R мигрирует к электрофильному атому углерода, в результате чего образуется кетен, который тут же реагирует с водой, давая новую кислоту.

[Пока еще не выяснено, действительно ли возникает свободный карбен или потеря атома азота сопровождается синхронной миграцией группы R.

Если правильно второе предположение, тогда стадии *а* и *б* (см. ниже) идут одновременно, как это показано на стадии *в*.]

Гидратация кетена показана в виде стадии *г*. После стадий *а*—*г* изображен механизм гидратации.

а. $R{-}C(=O){-}\overset{\ominus}{C}H{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \xrightarrow[-N_2]{Ag_2O} [R{-}C(=O){-}\ddot{C}{-}H]$ **образование карбена**

б. $[R{-}C(=O){-}\ddot{C}{-}H] \rightarrow O{=}C{=}CHR$ **миграция группы R к электрофильному атому углерода**

в. $R{-}C(=O){-}\overset{\ominus}{C}H{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \xrightarrow[-N_2]{Ag_2O} O{=}C{=}CHR$ **альтернативный согласованный процесс**

г. $O{=}C{=}C(H)R + HOH \rightarrow HO{-}C(=O){-}CH_2R$ **гидратация кетена**

$$R(H)C{=}C{=}O + H_2O \longrightarrow R(H)C{=}C(O^{\ominus}){-}\overset{\oplus}{O}H_2 \longleftrightarrow R(H)\overset{\ominus}{C}{-}C(=O){-}\overset{\oplus}{O}H_2$$

резонансно стабилизированный промежуточный продукт

перенос протона

$$R{-}CH_2{-}C(=O)OH$$

Если α-углеродный атом группы R хирален, то продукт реакции образуется с сохранением конфигурации. Это означает, что группа R не может мигрировать как свободный карбанион, так как свободные карбанионы не отличаются конфигурационной устойчивостью. *Перегруппировка с сохранением конфигурации наблюдается всегда при миграции алкильных групп к электронодефицитным атомам.*

$$(S)\text{-}C_2H_5(CH_3)CH{-}C(=O){-}\ddot{C}{-}H \longrightarrow O{=}C{=}C(H){-}CH(C_2H_5)CH_3\ (S)$$

миграция с сохранением конфигурации

Весь синтез можно провести за один день, причем общий выход составляет 50—80%. Следовательно, эту реакционную схему можно считать весьма удачной.

Основная стадия в синтезе Арндта—Эйстерта, т.е. превращение диазоалкана в кетен, носит название **перегруппировки Вольфа**.

8. Напишите механизм следующей реакции:

(циклопентилиденкетен) $+ H_2\ddot{O} \rightarrow$ (циклопентанкарбоновая кислота, CO_2H)

9. Объясните причину, по которой не проходит следующая реакция:

$$\text{C}_5\text{H}_8{=}C{=}O \xrightarrow{H_2O} \left[\ \overset{\ominus}{C}{=}O,\ \overset{\oplus}{O}H_2\ \right] \rightarrow \text{(OH)}-C(=O)H$$

Перейдем теперь к изучению некоторых реакций простых карбоновых кислот.

19.5. ОБРАЗОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

В присутствии сильной кислоты (например, серной) карбоновые кислоты дают со спиртами сложные эфиры. Этот процесс называется **этерификацией по Фишеру.**

Общая схема реакции:

$$\underset{\text{карбоновая кислота}}{RCO_2H} + \underset{\text{спирт}}{R'OH} \xrightleftharpoons{H^{\oplus}} \underset{\text{сложный эфир}}{R-C(O)-OR'} + H_2O$$

Примеры:

$$CH_3CO_2H + C_2H_5OH \xrightleftharpoons{H_2SO_4} \underset{\text{этилацетат}}{CH_3C(O)-OC_2H_5} + H_2O \quad (65\%)$$

$$\underset{\text{м-метилбензойная кислота}}{CH_3C_6H_4CO_2H} + CH_3OH \xrightleftharpoons{H_2SO_4} \underset{\text{метиловый эфир м-метилбензойной кислоты}}{CH_3C_6H_4C(=O)-OCH_3} + H_2O \quad (75\%)$$

В результате этерификации по Фишеру образуется равновесная смесь. Если не принять мер к тому, чтобы сместить положение равновесия в сторону образования продуктов реакции, то будет получена реакционная смесь, содержащая большое количество исходного продукта. Обычно прибегают к двум приемам, чтобы сместить равновесие в сторону образования продукта. Первый состоит в использовании исходного спирта в качестве растворителя, если он является жидкостью. Это обеспечивает большой избыток исходного спирта и, согласно принципу Ле Шателье, должно увеличить выход эфира. Разумеется, этот прием имеет практическое значение только в тех случаях, когда спирт не очень дорог. Второй прием, который можно использовать для увеличения выхода, состоит в удалении воды по мере ее образования *.

* Воду можно удалить добавлением бензола к реакционной смеси и отгонкой водно-бензольного азеотропа.

Механизм этерификации по Фишеру представляет собой типичную реакцию присоединения — отщепления (часто ее называют нуклеофильным ацильным замещением). Протон, являющийся катализатором, облегчает атаку карбонильной группы нуклеофилом.

Общий механизм:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} R-\overset{OH}{\overset{|}{\underset{\oplus}{C}}}-OH \overset{R'OH}{\rightleftharpoons} R-\overset{OH}{\overset{|}{\underset{\underset{H\ \ R'}{O^{\oplus}}}{C}}}-O-H \rightleftharpoons R-\overset{H\overset{\oplus}{O}H}{\overset{|}{\underset{\underset{R'}{O}}{C}}}-O-H \rightleftharpoons R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR' + H_3O^{\oplus}$$

---

10. Напишите три резонансные структуры для приведенного ниже катиона.

$$H_3C-\overset{OH}{\overset{|}{\underset{\oplus}{C}}}-OH$$

11. Напишите механизм следующей реакции:

$$C_6H_5CO_2H + CH_3CH_2OH \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} C_6H_5C(O)OCH_2CH_3 + H_2O$$

1. а) Если в реакции из задачи 11 исходный спирт содержит тяжелый кислород ($CH_3CH_2-{}^{18}OH$), то где будет обнаружен ${}^{18}O$ — в эфире или в вымороженной воде? б) Если ваш ответ: «в эфире», то будет ли это ацильный кислород? Объясните.

Хотя этерификация по Фишеру представляет собой удобный способ получения сложных эфиров, он, конечно, не является единственным. Второй метод получения эфиров основан на реакции хлорангидридов со спиртами.

Общая схема реакции:

$$R-C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow Cl\end{smallmatrix} + R'OH \rightarrow R-C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow O-R'\end{smallmatrix} + HCl$$

Пример:

$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl + CH_3OH \rightarrow C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_3 + HCl \quad (95\%)$$

бензоилхлорид — метилбензоат

Благодаря индуктивному эффекту атома хлора, который усиливает электрофильную природу карбонильного атома углерода, а также из-за легкости отщепления атома хлора хлорангидриды карбоновых кислот энергично взаимодействуют с большинством нуклеофилов даже в отсутствие катализатора. Фактически хлорангидриды кислот являются гораздо более реакционноспособными ацилирующими агентами, чем кислоты.

Ангидриды кислот, подобно хлорангидридам, являются ацилирующими агентами. Хотя ангидриды несколько менее реакционноспособны, чем хлорангидриды, их с успехом используют в реакциях со спиртами с образованием эфиров. Пример, иллюстрирующий эту реакцию, приведен ниже.

Общая схема реакции:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R + R'OH \xrightarrow[\text{нагревание}]{} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR' + R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$$

Пример:

$$C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-C_6H_5+CH_3OH \xrightarrow[\text{нагревание}]{} C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-CH_3+C_6H_5CO_2H$$

ангидрид бензойной кислоты — метилбензоат

Механизм:

$$C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-C_6H_5 + HO-CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5-\overset{O^{\ominus}}{\underset{\underset{\displaystyle H\overset{\oplus}{O}CH_3}{|}}{C}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-C_6H_5 \longrightarrow$$

$$C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-CH_3+C_6H_5CO_2H \rightleftharpoons C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\underset{\underset{\displaystyle H}{|}}{\overset{\oplus}{O}}-CH_3+C_6H_5CO_2^{\ominus}$$

---

13. а) Напишите механизм образования метилового эфира уксусной кислоты в результате реакции метанола с ацетилхлоридом. б) Хотя, как правило, *все* синтезы рекомендуется проводить под тягой, почему для этой реакции это является *непременным* требованием? в) Иногда к смеси хлорангидрида кислоты и спирта добавляют пиридин, являющийся основанием. С какой целью это делают?

Метиловые эфиры получают с хорошим выходом при взаимодействии карбоновых кислот с диазометаном. Этот метод незаменим при работе с небольшими количествами, так как выход конечного продукта (побочные обычно не образуются) почти количественный.

Общая схема реакции:

$$R-CO_2H+CH_2N_2 \xrightarrow{\text{эфир}} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OCH_3+N_2$$

Пример:

2-дифенилендисульфидкарбоновая кислота $\xrightarrow[\text{эфир}]{CH_2N_2}$ метиловый эфир 2-дифенилендисульфидкарбоновой кислоты (98%)

Механизм:

$$Ar-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\ddot{O}-H \;:\overset{-}{C}H_2-\overset{\oplus}{N_2} \rightarrow Ar-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\ddot{O}^{\ominus}\;CH_3-\overset{\oplus}{N_2} \rightarrow Ar-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OCH_3 + N_2$$

---

14. Напишите реакции синтеза представленных ниже соединений, пользуясь неорганическим веществом в качестве источника дейтерия и любыми необходимыми исходными продуктами.

а) $CH_3C(O)OCH_2D$
б) $CH_3C(O)OCD_2H$
в) CH_2DCO_2H

19.6. ГИДРОЛИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИЯ

Сложные эфиры — одни из наиболее распространенных производных карбоновых кислот. Механизмы их образования и гидролиза служили объектом многочисленных исследований. Мы не ошибемся, если скажем, что современная органическая химия своим развитием во многом обязана изучению сложных эфиров. (*Гидролиз эфиров* — это реакция сложного эфира с водой с образованием карбоновой кислоты и спирта.)

Кислоты и основания являются катализаторами гидролиза эфиров. Начнем с гидролиза эфиров, катализируемого кислотами.

ГИДРОЛИЗ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ КИСЛОТАМИ. Принцип микроскопической обратимости гласит, что, если определенная последовательность стадий способствует протеканию данной прямой реакции, обратная реакция будет состоять из тех же стадий, но их последовательность станет противоположной. Таким образом, изучая кислотный гидролиз сложных эфиров, можно получить представление о механизме их образования, катализируемого кислотами.

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH + R'OH \xrightarrow{H^{\oplus}} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR' + H_2O$$ **образование сложных эфиров, катализируемое кислотами**

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-R' + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH + R'OH$$ **гидролиз сложных эфиров, катализируемый кислотами**

Обобщенный механизм гидролиза эфиров, катализируемого кислотами, приведен ниже.

$$R-C(=\ddot{O}:)-\ddot{O}-R' \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} R-C(=\overset{\oplus}{O}H)-\ddot{O}-R' \longleftrightarrow R-\overset{\oplus}{C}(-\ddot{O}H)-\ddot{O}-R'$$

$$R-\overset{\oplus}{C}(-\ddot{O}H)(\leftarrow :\ddot{O}H_2)-\ddot{O}-R' \rightleftharpoons R-C(-\ddot{O}H)(-\overset{\oplus}{O}H_2)-\ddot{O}-R' \rightleftharpoons R-C(-\ddot{O}H)(-\ddot{O}H)-\overset{\oplus}{O}(H)R'$$

$$R-C(-\ddot{O}H)(-\ddot{O}H)-\overset{\oplus}{O}(H)R' \rightleftharpoons R-C(=\overset{\oplus}{O}H)-\ddot{O}H + R'-\ddot{O}H$$

$$R-C(=\overset{\oplus}{O}H)-\ddot{O}H \xrightarrow{-H^{\oplus}} R-C(=\ddot{O})-\ddot{O}-H$$

Как видно, этот механизм обратен механизму этерификации по Фишеру (разд. 19.5).

Один из способов установления этого механизма состоит в выяснении, происходит ли кислотный гидролиз эфиров с разрывом ацил-кислородной связи или нет. Механизм, изображенный выше, требует разрыва связи ацил — кислород.

разрыв связи ацил-кислород   разрыв связи алкил-кислород

Это удалось выяснить, проводя гидролиз сложного эфира ^{18}O-меченой водой в присутствии соляной кислоты. Примером может служить гидролиз γ-бутиролактона. (**Лактоном** называется *внутри*молекулярный сложный эфир, образовавшийся в результате реакции между карбоксильной и гидроксильной группами одной и той же молекулы.)

Анализ продуктов кислотного гидролиза циклического сложного эфира γ-бутиролактона в $H_2^{18}O$ показал, что ^{18}O содержится в карбоксильной группе, образующейся при гидролизе кислоты, а *не* в гидроксильной группе возникающего спирта. Следовательно, при гидролизе разрывается ацил-кислородная связь. Механизм гидролиза показан ниже (схема А). Если бы гидролиз осуществлялся путем замещения по механизму S_N2 (схема Б) или при помощи ионизации (схема **В**), метка была бы обнаружена в гидроксильной группе. (Иными словами, образование меченого спирта доказало бы, что механизм гидролиза представляет собой разрыв связи алкил — кислород, как это изображено на схемах **Б** или **В**.)

$$\text{γ-бутиролактон} \xrightarrow[H^\oplus]{H_2{}^{18}O} HO-CH_2CH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-{}^{18}OH + HO-CH_2CH_2CH_2-\overset{^{18}O}{\overset{\|}{C}}-OH$$

γ-бутиролактон

А:

O: кислород-16
●: кислород-18

обычный механизм гидролиза сложных эфиров

Б:

В: (лактон) $\underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}}$ (протонированный лактон, $\overset{\oplus}{O}$—H) ⟶ $\overset{\oplus}{C}H_2$ …OH, C=O $\xrightarrow{H_2\bullet}$ CH_2—$\overset{\oplus}{\bullet}H_2$ …OH, C=O ⟶ $\bullet$H …OH, C=O $+ H^{\oplus}$

Изучение «непрореагировавшего» исходного вещества позволило установить, что метка ^{18}O включается в карбонильную группу. Это указывает на обратимость начальной стадии гидратации и, кроме того, еще раз подтверждает рассмотренный выше механизм гидролиза.

(лактон)=O $\xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2\bullet}$ (лактон)=O + (лактон)=$\bullet$ но *не* (лактон с меткой $\bullet$ в кольце)=O

---

15. Только что описанный механизм кислотного гидролиза эфиров обозначается $A_{AC}2$ по начальным буквам английских слов *A*cid-catalyzed (**катализируемый кислотами**), *AC*yl-fission (**отщепление ацильной группы**); цифра 2 указывает на бимолекулярный характер реакции. Объясните, почему реакция, написанная ниже, подтверждает механизм $A_{AC}2$ (схема А, см. текст), но не Б или В.

$$H_3C(H)(CH_3CH_2)C—O—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—C_6H_5 \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} H_3C(H)(CH_3CH_2)C—OH + C_6H_5—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OH$$

(*образуется единственный спирт*)

Большинство эфиров претерпевает кислотный гидролиз по описанному механизму. Однако имеется одно существенное исключение. Эфиры третичных спиртов гидролизуются с промежуточным образованием третичного карбокатиона. Этот механизм можно рассматривать как S_N1-процесс! Эфиры третичных спиртов гидролизуются по этому механизму вследствие устойчивости третичного карбокатиона.

Общая схема реакции:

$$R—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—O—CR'_3 \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O} R—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OH + HO—CR'_3$$

Обобщенный механизм:

$$R—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—O—CR'_3 \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} R—\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\overset{\|}{C}}—O—CR'_3 \longleftrightarrow R—\overset{OH}{\overset{|}{\underset{\oplus}{C}}}—O—CR'_3$$

$$R—\overset{OH}{\overset{|}{\underset{\oplus}{C}}}—O—CR'_3 \rightleftharpoons R—C(OH)=O + {}^{\oplus}CR'_3$$

карбоновая кислота; ${}^{\oplus}CR'_3$ (устойчивый карбокатион)

$\Downarrow H_2O$

$$H_2\overset{\oplus}{O}CR'_3 \xrightarrow{-H^{\oplus}} HOCR'_3 \text{ (конечный спирт)}$$

Известно, что по этому механизму протекает гидролиз *трет*-бутилбензоата:

$$\underset{\textit{трет}\text{-бутилбензоат}}{C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OC(CH_3)_3} \overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows} C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle \overset{\oplus}{O}-H}{\|}}{C}-OC(CH_3)_3 \rightleftarrows$$

$$\rightleftarrows C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{C}=O+\overset{\oplus}{C}(CH_3)_3 \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_3C-OH+H^{\oplus}$$

---

16. Напишите механизм реакции $(CH_3)_3C^{\oplus}$ с водой с образованием *трет*-бутилового спирта.

17. Имея в виду принцип микроскопической обратимости, напишите механизм реакции, показанной ниже.

$$C_6H_5CO_2H+(CH_3)_3COH \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OC(CH_3)_3$$

18. Предскажите структуру и стереохимию спирта, получаемого в результате следующей реакции гидролиза:

$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-C(CH_3)(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3) + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}}$$

19. Будет ли спирт, полученный в результате приведенной ниже реакции, содержать ^{18}O? Объясните ваш ответ.

$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-CH(C_6H_5)_2 \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2{}^{18}O} CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH+(C_6H_5)_2CHOH$$

ГИДРОЛИЗ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ ОСНОВАНИЯМИ. При омылении, т. е. гидролизе сложных эфиров, катализируемом основаниями, происходят реакции присоединения — отщепления, которые приводят к разрыву связи ацил—кислород. Механизм гидролиза был установлен на основании стереохимических исследований и опытов с использованием ^{18}O.

Суммарная реакция:

$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle \bullet}{\|}}{C}-O-CH_2CH_3+OH^{\ominus} \rightarrow CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O^{\ominus}+CH_3CH_2OH$$

Механизм:

$$H_3C-\overset{\overset{\displaystyle \ddot{O}:}{\|}}{C}-OCH_2CH_3 + :\ddot{\bullet}H^{\ominus} \rightleftarrows CH_3-\overset{\overset{\displaystyle :\ddot{O}:^{\ominus}}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle :\ddot{\bullet}H}{|}}{C}}-O-CH_2CH_3$$

$$\downarrow$$

$$CH_3C\overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle \bullet^{\ominus}}{\lessgtr}} + CH_3CH_2OH \leftarrow CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\bullet H + CH_3CH_2O^{\ominus}$$

Механизм реакции омыления иногда обозначают $B_{AC}2$ по начальным буквам английских слов *B*ase-catalyzed (катализируемый основаниями) и *AC*yl-fission (разрыв ацильной связи); цифра 2 указывает на бимолекулярный характер реакции.

Основания способны катализировать только гидролиз сложных эфиров, но не их образование. *Почему*? Потому что кислота будет быстро реагировать с основанием (катализатором) и превратится в анион, который не может быть атакован нуклеофилом, например молекулой спирта или алкоголят-ионом.

$$RCO_2H + R'OH \xrightarrow{OH^{\ominus}} RC(O)OR' \quad \text{реакция не идет}$$

ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИЯ. Основная стадия катализируемого кислотами гидролиза сложных эфиров представляет собой атаку молекулы воды на протонированный эфир

$$R-\overset{\overset{H}{\diagup}O}{\underset{\underset{H\diagup\ \diagdown H}{O}}{\overset{|\oplus}{C}}}-O-R' \rightleftharpoons R-\overset{\overset{H}{\diagup}O}{\underset{\underset{H\diagup\ \diagdown H}{O^{\oplus}}}{\overset{|}{C}}}-O-R'$$

Если заменить воду на спирт (другой нуклеофил), то гидролиз не будет происходить, а один эфир будет превращаться в другой. Этот процесс называется **переэтерификацией.**

Общая схема реакции:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R' + R''-OH \xrightleftharpoons{H^{\oplus}} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR'' + R'-OH$$

Механизм:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R' \xrightleftharpoons{H^{\oplus}} R-\overset{\overset{\oplus}{O}-H}{\overset{\|}{C}}-O-R' \longleftrightarrow R-\overset{OH}{\overset{|}{\underset{\oplus}{C}}}-O-R'$$

$$R-\overset{\overset{H}{\diagup}O}{\underset{\underset{H\diagup\ \diagdown R''}{O}}{\overset{|\oplus}{C}}}-O-R' \rightleftharpoons R-\overset{\overset{H}{\diagup}O}{\underset{\underset{H\diagup\ \oplus\ \diagdown R''}{O}}{\overset{|}{C}}}-O-R' \rightleftharpoons R-\overset{\overset{H}{\diagup}O}{\underset{\underset{\diagdown R''}{O}}{\overset{|}{C}}}-\overset{\oplus}{O}\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup R'}{\diagdown H}$$

$$R-\overset{\overset{H}{\diagup}O}{\underset{\underset{\diagdown R''}{O}}{\overset{|}{C}}}-\overset{\oplus}{O}\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup R'}{\diagdown H} \rightleftharpoons R'-O-H + R-C\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup\!\!\diagup \overset{\oplus}{O}-H}{\diagdown O-R''} \xrightarrow{-H^{\oplus}} R-C\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup\!\!\diagup O}{\diagdown O-R''}$$

Примеры:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_3 + CH_3CH_2OH \xrightleftharpoons{H^{\oplus}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2CH_3 + CH_3OH$$

$$\begin{matrix} H_2C-O \\ |\qquad\quad \diagdown \\ \quad\qquad C{=}O \\ |\qquad\quad \diagup \\ H_2C-CH_2 \end{matrix} + CH_3OH \xrightleftharpoons{H^{\oplus}} HOCH_2CH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$$

Эти реакции являются равновесными. Любое равновесие можно сдвинуть в сторону продукта реакции, используя избыток исходного спирта. Наиболее простой путь состоит в использовании спирта в качестве растворителя.

---

20. Напишите механизм для двух нижеследующих реакций переэтерификации, катализируемых кислотами. (*Примечание*: механизмы этих реакций различны.)

$$\text{а)}\quad CH_3-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OCH_2CH_3+CH_3OH \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OCH_3+CH_3CH_2OH$$

$$\text{б)}\quad CH_3-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OC(CH_3)_2+CH_3OH \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OCH_3+(CH_3)_3COH$$

[*Примечание*: во втором случае образуются значительные количества $CH_3-O-C(CH_3)_3$.]

Подобно *гидролизу* сложных эфиров, процесс переэтерификации катализируется и кислотами, и основаниями. Познакомившись с кислотно-катализируемой переэтерификацией, перейдем теперь к процессу переэтерификации, катализируемому основаниями. В этом процессе атакующий спирт под действием основания превращается в алкоксид-ион — более сильный нуклеофил.

Общая схема реакции:

$$R-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OR'+R''OH \xrightarrow{OH^{\ominus}} R-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OR''+R'OH$$

Обобщенный механизм:

$$\underset{\text{спирт}}{R''-O-H} + \overset{\ominus}{O}H \rightleftharpoons \underset{\text{алкоксид-ион}}{R''-\overset{\ominus}{O}} + H_2O$$

$$R-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OR' + {}^{\ominus}O-R'' \rightleftharpoons R-\underset{\underset{\Large R''}{|}}{\overset{\overset{\Large O^{\ominus}}{|}}{C}}\!\!\!\!\!\!\quad{}_{O}-O-R' \rightleftharpoons R-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-O-R''+R'-O^{\ominus}$$

$$R'-O^{\ominus} \xrightarrow{H_2O} R'OH + {}^{\ominus}OH$$

Эта реакция, подобно многим, рассмотренным в этом параграфе, является равновесной, и положение равновесия может быть сдвинуто в сторону продуктов реакции при проведении реакции в избытке исходного спирта.

Примером, иллюстрирующим этот процесс, является взаимодействие *трет*-бутилбензоата с метанолом, содержащим следы метилат-иона.

$$C_6H_5-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OC(CH_3)_3+CH_3OH \overset{CH_3ONa}{\rightleftharpoons} C_6H_5-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-OCH_3+(CH_3)_3COH$$

---

21. В задаче 20 мы отметили, что *трет*-бутилацетат претерпевает катализируемую кислотой переэтерификацию под действием метанола, причем в качестве побочного продукта образуется метил-*трет*-бутиловый эфир. Это вещество не образуется при катализируемой основаниями переэтерификации *трет*-бутилацетата метанолом. Объясните.

22. Будет ли спирт, образующийся в результате приведенной ниже переэтерификации, оптически активным? Объясните.

$$CH_3CH_2-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}-O-C(H)(CH_3)(CH_2CH_3) + CH_3OH \xrightarrow{\text{основание}} CH_3CH_2-C(=O)-OCH_3 + CH_3CH_2-\underset{\underset{\Large H}{|}}{\overset{\overset{\Large OH}{|}}{C}}-CH_3$$

19.7. ОБРАЗОВАНИЕ И ГИДРОЛИЗ АМИДОВ

Одним из наиболее интересных объектов изучения в современной биохимии являются белки — сложные полимеры, построенные из *аминокислот*, которые соединены друг с другом амидными связями.

$$\left\{-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{H}{|}}{N}-\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{H}{|}}{N}-\underset{\underset{R'}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{H}{|}}{N}-\right\} \quad \text{фрагмент белковой молекулы}$$

$$\downarrow H_2O$$

$$\left\{-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH+H_2N-\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH+H_2N-\underset{\underset{R'}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH+H_2N-\right\}$$

аминокислота аминокислота

Синтез и гидролиз белковых молекул (а некоторые белки уже синтезированы in vitro) требует особых методов. В гл. 25 мы рассмотрим химию аминокислот и белков, а также методы их изучения и синтеза. Но прежде всего остановимся в настоящем разделе на классическом синтезе амидов и гидролизе амидной связи, тем более что амиды являются важными производными карбоновых кислот.

ОБРАЗОВАНИЕ АМИДОВ. На первый взгляд может показаться, что наиболее простой путь получения амидов должен представлять собой взаимодействие карбоновой кислоты с аммиаком. Однако эта реакция дает соли, а не амиды.

$$NH_3 + RCO_2H \longrightarrow \overset{\oplus}{N}H_4\ RCO_2^{\ominus}$$
$$NH_3 + RCO_2H \not\longrightarrow RC(O){-}NH_2 + H_2O$$

Амиды не образуются в этой реакции из-за того, что перенос протона от кислоты (RCO_2H) к основанию (NH_3) происходит гораздо быстрее, чем нуклеофильная атака карбонильной группы кислоты аммиаком. После переноса протона отрицательный заряд карбоксилат-иона препятствует атаке любым нуклеофилом.

$$R{-}C(=O){-}O{-}H \cdots NH_3 \xrightarrow{\text{быстро}} R{-}C(=O){-}O^{\ominus} + \overset{\oplus}{N}H_4$$

$$R{-}C(=O){-}O{-}H + NH_3 \underset{}{\overset{\text{медленно}}{\rightleftharpoons}} R{-}\underset{\underset{\overset{\oplus}{N}H_3}{|}}{\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{C}}{-}O{-}H$$

По-видимому, наиболее удобный путь получения амидов состоит в реакции хлорангидрида карбоновой кислоты (наиболее реакционноспособного производного карбоновых кислот) *с аммиаком*, которая протекает быстро и дает высокие выходы соответствующих амидов. Эта реакция требует двух эквивалентов аммиака, поскольку один идет на образование желаемого амида, другой — на реакцию с HCl, в результате которой образуется хлорид аммония.

Общая схема реакции:

$$RC(O)Cl + 2NH_3 \rightarrow RC(O)NH_2 + NH_4Cl$$

Обобщенный механизм:

$$R-C(=O)-Cl + H-NH_2 \longrightarrow R-C(O^{\ominus})(Cl)-N^{\oplus}H_3 \longrightarrow R-C(=O)-N^{\oplus}H_3 + Cl^{\ominus}$$

$$R-C(=O)-N^{\oplus}H_2-H + NH_3 \longrightarrow R-C(=O)-NH_2 + \overset{\oplus}{N}H_4$$

Аммиак обладает довольно сильными нуклеофильными свойствами, поэтому при взаимодействии его концентрированных водных растворов с хлорангидридами образуются амиды, которые практически свободны от солей карбоновых кислот. Ниже мы можем это увидеть на примере получения амида изомасляной кислоты.

$$(CH_3)_2CHC(O)Cl + \text{конц. } NH_3 \text{ (водн.)} \rightarrow (CH_3)_2CHC(O)NH_2 \quad (80\%)$$

хлорангидрид изомасляной кислоты — амид изомасляной кислоты

Замещенные амиды получают аналогичным способом при взаимодействии аминов с хлорангидридами. В этом случае также потребуются 2 экв амина, так как один из них будет реагировать с хлористым водородом.

$$R-C(=O)-Cl \xrightarrow{R'NH_2} R-C(=O)-NHR'$$

N-замещенный амид

$$R-C(=O)-Cl \xrightarrow{R'_2NH} R-C(=O)-NR'_2$$

N,N-дизамещенный амид

---

23. Предложите комбинацию реагентов, которая приведет к образованию следующих соединений:

а) $CH_3-C(=O)-NH_2$

б) $CH_3CH_2-C(=O)-NHCH_3$

в) $CH_3CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$

г) $CH_3-C(=O)-N<$ (цикл: CH_2-CH_2 / CH_2-CH_2)

д) $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NHCH_2CH_2CH_2CH_2NH-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$

е) $CH_3NH-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-C_6H_4-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NHCH_3$

Хлорангидриды кислот не являются единственными производными кислот, способными к реакции с аммиаком (и аминами). Как сложные эфиры, так и ангидриды кислот взаимодействуют с аммиаком и аминами с образованием амидов. Бурное протекание реакций ацилирования с использованием ацилгалогенидов (особенно ацетилхлорида) позволяет считать *аммонолиз* сложных эфиров удачным методом получения амидов.

Общая схема реакции:

$$\underset{\text{сложный эфир}}{R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OR'}+NH_3 \rightarrow \underset{\text{амид}}{R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2}+R'OH$$

Обобщенный механизм:

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OR' + NH_3 \rightleftarrows R-\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{\underset{H-\overset{\oplus}{N}-H}{C}}}-OR' \rightleftarrows R-\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{\underset{N-H}{C}}}-OR'$$

$$R-\overset{\overset{O-H\cdots NH_3}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{\underset{N-H}{C}}}-OR' \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2+\overset{\oplus}{N}H_4+\overset{\ominus}{O}R' \rightleftarrows NH_3+HOR'$$

Примером этого процесса является синтез амида циануксусной кислоты из этилового эфира циануксусной кислоты.

$$\underset{\text{этиловый эфир циануксусной кислоты}}{NC-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5}+NH_3 \rightarrow \underset{\text{амид циануксусной кислоты}}{NC-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2}+C_2H_5OH \quad (88\%)$$

---

24. Напишите механизм реакции этилового эфира циануксусной кислоты с аммиаком с образованием амида циануксусной кислоты.

25. Напишите механизм реакции, приведенной ниже:

$$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3+2NH_3 \rightarrow CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2+NH_4^{\oplus}CH_3CO_2^{\ominus}$$

Большое значение амидной связи для понимания биохимии белков привело к развитию специальных методов синтеза амидов в мягких условиях. Один из них состоит во взаимодействии кислоты с дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК) с последующей реакцией промежуточного продукта с амином, приводящей к амиду. Этот метод дает амиды с очень высокими выходами

($>90\%$).

$$R-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-OH + C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11} \xrightarrow{25^\circ C} \text{промежуточный продукт} \xrightarrow[R'NH_2]{25^\circ C} R-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-N\begin{smallmatrix}R'\\H\end{smallmatrix}$$

кислота ДЦК амид

Механизм этой реакции показан ниже. Роль дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) состоит в том, что он превращает OH карбоксила в более легко отщепляемую группу, давая в конце концов N,N′-дициклогексилмочевину.

(кислота) $R-C(=O)-\ddot{O}-H$

(ДЦК)

реакционноспособный промежуточный продукт

$R'NH_2$

атака амина на реакционноспособный промежуточный продукт

амид

таутомерия

N,N′-дициклогексилмочевина

26. а) Нарисуйте резонансные структуры для первого продукта взаимодействия кислоты с дициклогексилкабодиимидом. б) Чем эта частица напоминает енолят-анион? в) Чем эта частица отличается от енолят-аниона?

27. Объясните, почему следует ожидать, что изображенный ниже анион будет более устойчивым, чем алкоксид-ион.

$$R-N=C(O^{\ominus})-N(H)R$$

ГИДРОЛИЗ АМИДОВ. Подобно эфирам, амиды претерпевают гидролиз, катализируемый как кислотами, так и основаниями.

$$R-C(=O)-NH_2 \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} RC(=O)-OH + \overset{\oplus}{N}H_4 \quad \text{гидролиз, катализируемый кислотами}$$

$$R-C(=O)-NH_2 \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O} R-C(=O)-O^{\ominus} + NH_3 \quad \text{гидролиз, катализируемый основаниями}$$

Гидролиз амидов, катализируемый кислотами, протекает по механизму, аналогичному механизму кислотного гидролиза эфиров. Пример показан ниже. Обратите внимание, что ключевая стадия в этой последовательности представляет собой атаку воды на протонированный амид. В этой реакции вода играет роль нуклеофила.

$$CH_3-C(=O)-N(H)CH_3 \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} CH_3-C(=\overset{\oplus}{O}H)-N(H)CH_3 \longleftrightarrow CH_3-\overset{\oplus}{C}(OH)-N(H)CH_3$$

$$CH_3-\overset{\oplus}{C}(OH)-N(H)CH_3 + H_2O \rightleftharpoons CH_3-C(OH)(\overset{\oplus}{O}H_2)-N(H)CH_3 \rightleftharpoons CH_3-C(OH)_2-\overset{\oplus}{N}H_2-CH_3$$

$$\downarrow$$

$$H_2N-CH_3 + CH_3-C(=\overset{\oplus}{O}-H)-O-H \longleftrightarrow CH_3-\overset{\oplus}{C}(O-H)-O-H$$

$$CH_3-\overset{\oplus}{C}(O-H)-O-H + H_2N-CH_3 \longrightarrow CH_3-C(=O)-O-H + \overset{\oplus}{N}H_3CH_3$$

28. Напишите механизмы катализируемого кислотой гидролиза: а) $CH_3C(O)NH_2$ и б) $H_2NC(O)NH_2$ (мочевина)

Катализируемый основаниями гидролиз амидов приводит к образованию карбоксилат-иона и аммиака или аминов в зависимости от строения

исходного амида.

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^{\ominus}+NH_3$$

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHR \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^{\ominus}+RNH_2$$

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR'R \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^{\ominus}+R'NHR$$

Механизм катализируемого основаниями гидролиза амидов показан ниже. Хотя он и написан для простого амида [RC(O)NH_2], тот же механизм применим и для N-замещенных [RC(O)NHR'] и N,N-дизамещенных амидов [RC(O)NR'R"]

$$(1)\quad R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\ddot{N}H_2 + {}^{\ominus}:\ddot{O}H \rightleftharpoons R-\underset{OH}{\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-\ddot{N}H_2$$

A

$$(2)\quad R-\underset{O-H}{\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-\ddot{N}H_2 + {}^{\ominus}:\ddot{O}H \rightleftharpoons R-\underset{O^{\ominus}}{\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-\ddot{N}H_2 + H_2O$$

B

$$(3)\quad R-\underset{O^{\ominus}}{\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-\ddot{N}H_2 + H-\ddot{O}-H \longrightarrow R-C\langle^{O}_{O^{\ominus}} + :NH_3 + {}^{\ominus}:\ddot{O}H$$

Некоторые особенности этого процесса нуждаются в пояснениях. Гидроксид-ион действует как нуклеофил при образовании промежуточного продукта A, который затем взаимодействует со вторым гидроксид-ионом с образованием дианиона **B**. (Во второй реакции гидроксид-ион играет роль основания.) Дианион затем разлагается, образуя карбоксилат-ион и аммиак (стадия 3). Образование аммиака, а не амид-аниона $NH_2^{\ominus}$ обусловлено тем, что распад **B** происходит одновременно с переносом протона от воды.

---

29. Укажите, какие продукты образуются при катализируемом основанием ($NaOH/H_2O$) гидролизе следующих амидов:

а) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2$ б) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHCH_2CH_3$

в) $CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-N(CH_3)C_2H_5$

д) $CH_3\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\underset{\underset{\displaystyle H}{|}}{N}-\overset{\overset{\displaystyle C_2H_5}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle H}{|}}{C}}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH$

г) (циклогексил)—NH—(циклогексан-C(=O))—NH—C(=O)—(циклогексил)

е) $H_2NCH_2\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\underset{\underset{\displaystyle H}{|}}{N}-\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle H}{|}}{C}}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH$

30. Объясните, почему при гидролизе любых амидов никогда не образуется триметиламин [$N(CH_3)_3$].

31. Лактамами называются циклические амиды. Они так же подвергаются гидролизу, как и нециклические. Укажите, какие продукты образуются в результате следующих реакций гидролиза:

а) (цикл: NH, $C=O$) $\xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O}$

б) (цикл: $N-CH_3$, $C=O$) $\xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O}$

в) (цикл: $N-CH_3$, $C=O$) $\xrightarrow[\text{нагревание}]{H^{\oplus}/H_2O}$

32. Ниже показана структура антибиотика ампициллина (производного пенициллина). а) Сколько амидных связей имеется в ампициллине? б) Если принять, что только амидные связи реагируют в определенных условиях, то образование каких продуктов следует ожидать в результате гидролиза ампициллина, катализируемого основанием?

$H_5C_6-\underset{\underset{\displaystyle NH_2}{|}}{CH}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-CH-CH(S)-C(CH_3)_2-CH(CO_2H)-N-C(=O)$ (β-лактамный цикл C—N, тиазолидиновый цикл с S) ампициллин

19.8. ОБРАЗОВАНИЕ ГАЛОГЕНАНГИДРИДОВ И АНГИДРИДОВ КИСЛОТ

Галогенангидриды (ацилгалогениды) и ангидриды кислот являются важными синтетическими продуктами, которые часто используют как ацилирующие агенты.

ОБРАЗОВАНИЕ ГАЛОГЕНАНГИДРИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. Карбоновые кислоты дают с хорошим выходом соответствующие галогенангидриды при взаимодействии с трихлоридом фосфора (PCl_3), тионилхлоридом ($SOCl_2$), пентахлоридом фосфора (PCl_5) и трибромидом фосфора (PBr_3). Поскольку хлорангидриды дешевле, они применяются чаще в реакциях

присоединения — отщепления, чем соответствующие бромангидриды.

$$RCO_2H \begin{cases} \xrightarrow{SOCl_2} RCOCl \\ \xrightarrow{PCl_5} RCOCl \\ \xrightarrow{PCl_3} RCOCl \\ \xrightarrow{PBr_3} RCOBr \end{cases}$$

$$m\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}CO_2H \xrightarrow[\text{нагревание}]{SOCl_2} m\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}C(O)Cl \quad (90\%)$$

м-нитробензойная кислота → *м*-нитробензоилхлорид

ОБРАЗОВАНИЕ АНГИДРИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. Ангидриды карбоновых кислот получают при помощи реакции, аналогичной синтезу сложных эфиров, а именно путем нуклеофильного «замещения» галогенангидридов карбоновых кислот. Атакующим реагентом (нуклеофилом) обычно служит соль карбоновой кислоты. Простое нагревание монокарбоновой кислоты, как правило, не дает соответствующего ангидрида. В качестве примера ниже показано получение *смешанного* ангидрида, т. е. ангидрида двух различных кислот. Впрочем, подобные соединения стремятся превратиться в *симметричные* ангидриды или образуют смеси, в которых присутствуют как смешанный ангидрид, так и оба соответствующих симметричных ангидрида.

$$CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Cl + CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O^{\ominus}\,Na^{\oplus} \rightarrow CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 + NaCl$$

$$C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Cl + CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O^{\ominus}\,Na^{\oplus} \rightarrow CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5 + NaCl$$

смешанный ангидрид уксусной и бензойной кислот

$$2CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5 \rightleftarrows CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 + C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_5$$

смешанный ангидрид — симметричный ангидрид — симметричный ангидрид

Простое нагревание монокарбоновых кислот обычно не приводит к образованию соответствующих ангидридов.

$$2CH_3CH_2CO_2H \xrightarrow[\text{нагревание}]{\not\;} CH_3CH_2{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3 \quad \text{эта реакция не идет.}$$

33. Напишите механизм реакции ацетата натрия с хлорангидридом уксусной кислоты, в результате которой образуется уксусный ангидрид.

19.9. РЕАКЦИИ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЯ

Одна из причин, по которым карбоновые кислоты находят применение в органическом синтезе, состоит в том, что некоторые из этих кислот очень легко теряют диоксид углерода. Как правило, в результате возникает углеводород,

который образовался путем «простого» отщепления CO_2 и превращения группы $C—CO_2H$ в C—H. Обычно именно эти реакции и подразумевают, когда говорят о **декарбоксилировании**. Однако в определенных условиях потеря диоксида углерода может дать галогенид ($R—CO_2H \rightarrow R—X$) или углеводород с более высокой молекулярной массой ($2R—CO_2H \rightarrow R—R$). Эти реакции также будут рассмотрены в настоящем разделе, поскольку они сопровождаются отщеплением CO_2.

β-КЕТОКИСЛОТЫ. При нагревании β-кетокислоты легко подвергаются декарбоксилированию с образованием кетонов. Эта реакция протекает по циклическому механизму, показанному ниже. Заметьте, что конечный продукт образуется в результате кето-енольного равновесия.

Общая схема реакции:

нагревание

β-кетокислота — енол + $O=C=O$ ⇄ кето-форма

Пример:

$\xrightarrow[\text{нагревание}]{-CO_2}$

2-оксоциклогексанкарбоновая кислота — циклогексанон

β,γ-НЕНАСЫЩЕННЫЕ КИСЛОТЫ. При замещении карбонильной группы β-кетокислоты двойной углерод-углеродной связью образуется β,γ-ненасыщенная кислота. При нагревании такая кислота подвергается декарбоксилированию почти так же, как и β-кетокислота.

$\xrightarrow{\text{нагревание}} RCH_2CH=CH_2 + CO_2$

ПРОСТЫЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ. Алифатические и ароматические карбоновые кислоты декарбоксилируют в присутствии различных катализаторов, содержащих медь. Эти реакции идут с довольно хорошим выходом при проведении их в кипящем хинолине.

$\xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{Cu/хинолин}}$ + CO_2

3-метил-2-фуранкарбоновая кислота — 3-метилфуран

$(C_6H_5)_2C{=}CHCO_2H \xrightarrow[\text{хинолин, нагревание}]{\text{хромит меди}} (C_6H_5)_2C{=}CH_2 + CO_2$

3,3-дифенил-2-пропенкарбоновая кислота — 1,1-дифенилэтилен

$$C_6H_5CO\text{-}C_6H_4\text{-}CO_2H \xrightarrow[270^\circ C]{CuCO_3+Cu(OH)_2} C_6H_5COC_6H_5 + CO_2 \quad (80\%)$$

о-бензоилбензойная кислота → дифенилкетон

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ РЕАКЦИИ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЯ. До сих пор мы рассматривали реакции, которые можно считать декарбоксилированием в самом строгом смысле этого слова. Сейчас вы познакомитесь с процессами, которые в результате отщепления диоксида углерода дают не простые углеводороды, а иные соединения. Так называемая реакция Хунсдиккера представляет собой образование алкилбромида из серебряной соли карбоновой кислоты.

Основной стадией в реакции Хунсдиккера (см. ниже) является гомолитический разрыв связи кислород — бром, приводящий к возникновению карбоксильного радикала. Этот радикал теряет диоксид углерода и дает другой радикал, который соединяется с бромом на стадии, определяющей образование продукта.

$$C_{10}H_7\text{-}C(=O)\text{-}O^{\ominus}Ag^{\oplus} \xrightarrow[CCl_4]{Br_2} C_{10}H_7\text{-}C(=O)\text{-}OBr \rightarrow C_{10}H_7\text{-}C(=O)\text{-}\ddot{O}\cdot + Br\cdot$$

$$C_{10}H_7\text{-}C(=O)\text{-}\ddot{O}\cdot \xrightarrow{-CO_2} C_{10}H_7\cdot \xrightarrow{Br_2} C_{10}H_7\text{-}Br$$

Эту же реакцию можно проводить с оксидом ртути(II) вместо соли серебра.

$$2\ \text{c-}C_3H_5\text{-}CO_2H + HgO + 2Br_2 \xrightarrow{CCl_4} 2\ \text{c-}C_3H_5\text{-}Br + HgBr_2 + 2CO_2 + H_2O$$

циклопропанкарбоновая кислота → бромциклопропан (45%)

В другом типе реакции, который носит название **электролиза Кольбе**, электролитическое окисление карбоксилат-иона дает почти такой же промежуточный радикал, что и в реакции Хунсдиккера. Если нет соединения, которое эффективно связывало бы образующиеся радикалы, они димеризуются, приводя к возникновению новой простой углерод-углеродной связи. В отличие от реакции Хунсдиккера электролиз Кольбе проводят в воде; при этом на катоде образуются гидроокись натрия и водород.

$$R\text{-}C(=O)\text{-}O^{\ominus} \xrightarrow[\text{окисление}]{\text{анодное}} R\text{-}C(=O)\text{-}\ddot{O}\cdot + e^{\ominus}$$

$$R\text{-}C(=O)\text{-}\ddot{O}\cdot \rightarrow R\cdot + CO_2$$

$$2R\cdot \rightarrow R\text{-}R$$

электролиз Кольбе

19.10. ДИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Структуры некоторых наиболее распространенных дикарбоновых кислот даны в табл. 19-4. Как и следовало ожидать, дикарбоновые кислоты, содержащие больше полярных групп, связанных со скелетом, растворяются в воде лучше, чем соответствующие монокарбоновые кислоты. По ряду причин (в частности, из-за большего числа межмолекулярных водородных связей)

Таблица 19-4

Дикарбоновые кислоты

Название	Структура	Т. пл., °C	K_a[a]	K'_a[a]
Щавелевая	$HO_2C{-}CO_2H$	189	$5{,}4\cdot10^{-2}$	$5{,}2\cdot10^{-5}$
Малоновая	$HO_2C{-}CH_2{-}CO_2H$	136	$1{,}4\cdot10^{-3}$	$2{,}0\cdot10^{-6}$
Янтарная	$HO_2C{-}(CH_2)_2{-}CO_2H$	185	$6{,}4\cdot10^{-5}$	$2{,}3\cdot10^{-6}$
Глутаровая	$HO_2C{-}(CH_2)_3{-}CO_2H$	98	$4{,}5\cdot10^{-5}$	$3{,}8\cdot10^{-6}$
Адипиновая	$HO_2C{-}(CH_2)_4{-}CO_2H$	151	$3{,}7\cdot10^{-5}$	$3{,}9\cdot10^{-6}$
Пимелиновая	$HO_2C{-}(CH_2)_5{-}CO_2H$	105	$3{,}1\cdot10^{-5}$	$3{,}7\cdot10^{-6}$
Субериновая	$HO_2C{-}(CH_2)_6{-}CO_2H$	144	$3{,}0\cdot10^{-5}$	$3{,}9\cdot10^{-6}$
Азелаиновая	$HO_2C{-}(CH_2)_7{-}CO_2H$	106	$2{,}9\cdot10^{-5}$	$3{,}9\cdot10^{-6}$
Себациновая	$HO_2C{-}(CH_2)_8{-}CO_2H$	134	$2{,}6\cdot10^{-5}$	$4{,}0\cdot10^{-6}$
Фумаровая	$HO_2CCH{=}CHCO_2H$ (*транс*)	302	$9{,}6\cdot10^{-4}$	$4{,}1\cdot10^{-5}$
Малеиновая	$HO_2CCH{=}CHCO_2H$ (*цис*)	131	$1{,}0\cdot10^{-2}$	$5{,}5\cdot10^{-7}$

[a] K_a представляет собой константу ионизации первой карбоксильной группы; K'_a характеризует потерю второй (менее кислой) карбоксильной группы после того, как отдала протон первая (более кислая) карбоксильная группа.

$HO_2C{-}CO_2H \rightarrow HO_2C{-}CO_2^{\ominus} + H^{\oplus}$ K_a

$HO_2C{-}CO_2^{\ominus} \rightarrow {}^{\ominus}O_2C{-}CO_2^{\ominus} + H^{\oplus}$ K'_a

Константы ионизации (кислотности) K_a и K'_a обозначают также соответственно K_1 и K_2.

температуры плавления дикарбоновых кислот обычно выше, чем у соответствующих монокарбоновых кислот. Большое число водородных связей обусловливает также более низкое давление пара дикарбоновых кислот; вот почему эти кислоты не обладают неприятным запахом, который характерен для низкомолекулярных монокарбоновых кислот.

В целом реакции дикарбоновых кислот и их монокарбоновых аналогов почти не различаются между собой. Механизмы реакций образования диамидов, диэфиров и т. п. из дикарбоновых кислот те же, что и механизмы соответствующих реакций монокарбоновых кислот. Единственное исключение составляют дикарбоновые кислоты, содержащие меньше четырех атомов между карбоксильными группами. Такие кислоты, две карбоксильные группы которых способны реагировать с одной функциональной группой или друг с другом, обнаруживают необычное поведение в реакциях, протекающих с образованием пяти- или шестичленных замкнутых активированных комплексов и (или) продуктов.

ДЕЙСТВИЕ НАГРЕВАНИЯ НА ДИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ. Простейшим примером необычного поведения дикарбоновых кислот может служить их отношение к нагреванию. Так, при 150 °C щавелевая кислота разлагается на муравьиную кислоту и CO_2. Щавелевая кислота токсична; она содержится в ревене и щавеле.

$$\underset{\text{щавелевая кислота (этандикарбоновая кислота)}}{HO_2C{-}CO_2H} \xrightarrow{150\,°C} \underset{\text{муравьиная кислота}}{HCO_2H} + CO_2$$

При нагревании до 150 °С **малоновой кислоты** (β-дикарбоновой кислоты) образуются уксусная кислота и диоксид углерода. Поскольку отщепление CO_2 происходит с больши мтрудом (необходимы довольно высокие температуры и катализатор), если дикарбоновая кислота содержит более одного атома между двумя карбоксильными группами, в ходе реакции должен образоваться циклический активированный комплекс. В следующей главе вы увидите, что потеря диоксида углерода замещенными малоновыми кислотами часто используется при многих процессах удлинения цепи.

малоновая кислота (1,3-пропандикарбоновая кислота) → [активированный комплекс; а-образуется, б-разрывается] → $CH_3-C(=O)OH$ + CO_2

$$HO_2C-CR_2CO_2H \xrightarrow{\text{нагревание}} HCR_2CO_2H + CO_2$$

дизамещенная малоновая кислота — дизамещенная уксусная кислота

При нагревании **γ-дикарбоновых кислот**, у которых карбоксильные группы разделены атомами углерода, происходит *циклодегидратация*, в результате чего образуются циклические ангидриды.

Общая схема реакции:

$$HO-C(=O)-C-C-C(=O)-OH \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{циклический ангидрид}$$

Примеры:

$$HOOC-CH_2-CH_2-COOH \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{янтарный ангидрид} + H_2O$$

янтарная кислота (1,4-бутандикарбоновая кислота) — янтарный ангидрид

$$C_6H_4(CO_2H)_2 \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{фталевый ангидрид} + H_2O$$

фталевая кислота (1,2-бензолдикарбоновая кислота) — фталевый ангидрид

Глутаровая кислота (δ-дикарбоновая кислота) — это наибольшая из простых дикарбоновых кислот, образующая при нагревании циклический ангидрид.

$$\text{глутаровая кислота (HO}_2\text{C(CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H)} \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{глутаровый ангидрид} + H_2O$$

глутаровая кислота — глутаровый ангидрид

Дикарбоновые кислоты с большим числом метиленовых звеньев в цепи обычно дают ангидриды только в результате действия дегидратирующего агента, например пентаоксида фосфора, да и тогда ангидрид представляет собой линейный полимер.

$$x\,HO_2C(CH_2)_nCO_2H \xrightarrow[\text{нагревание}]{P_2O_5} \quad (n > 4)$$

$$\rightarrow HO_2C{-}(CH_2)_n{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\left({-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}(CH_2)_n{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\right)_{x-2}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}(CH_2)_n{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OH$$

линейный полиангидрид

---

34. Какой продукт образуется в результате реакции ангидрида глутаровой кислоты с каждым из представленных ниже соединений?

а) вода — г) аммиак
б) метанол — д) уксусная кислота
в) (R)-2-бутанол — е) фталевая кислота

19.11. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

В последующих главах мы еще не раз будем касаться биологического значения сложных эфиров. Поэтому в настоящем разделе не будем углубляться в подробности, а дадим скорее общий обзор, сосредоточив внимание на триэфирах глицерина — *жирах* и *маслах* — и весьма важном *коферменте А*.

ЖИРЫ. Жиры представляют собой сложные эфиры карбоновых кислот и глицерина, пропан-1,2,3-триола. Их называют *триглицеридами*, хотя более точное название будет *триацилглицерины*. Если триацилглицерин при комнатной температуре представляет собой твердое вещество, его называют *жиром*, а если он — жидкость, то его называют *маслом*. Карбоновые кислоты, которые входят в состав жиров и масел, насчитывают, за редким исключением, от 3 до 18 атомов углерода в прямой цепи. Начиная с C_6-кислот, число этих атомов бывает, как правило, четным. К природным источникам жиров относятся сливочное масло, зерно злаков, маслины, арахис, соевые бобы и животное сало.

При кипячении жиров или масел с водными растворами едкого натра или едкого кали они омыляются, как и любые другие сложные эфиры. В результате гидролиза образуются глицерин и натриевые или калиевые соли различных карбоновых кислот с длинными цепями (их называют жирными

кислотами). Такие соли носят название *мыла.*

$$\begin{array}{l} CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R \\ | \\ CH-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R' \\ | \\ CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R'' \end{array} \xrightarrow[\text{нагревание}]{NaOH/H_2O} \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} + \left\{\begin{array}{c} Na^{\oplus\ominus}O_2CR \\ + \\ Na^{\oplus\ominus}O_2CR' \\ + \\ Na^{\oplus\ominus}O_2CR'' \end{array}\right\} \text{мыла}$$

жир или масло [R, R' и (или) R" (могут быть одинаковыми или разными] — глицерин

Сейчас к мылу добавляют различные наполнители: отдушки для придания ему приятного запаха, красители для красивого цвета, спирт для прозрачности, воздух для плавучести и т. п. В старые времена мыло изготовляли, нагревая при кипении в железном чане смесь животного жира, древесной золы (которая содержит неочищенный карбонат калия или поташ) и воды. Но о каком бы мыле мы ни говорили, о туалетном или хозяйственном, главное — это его моющее действие. В гл. 24 мы расскажем вам о некоторых детергентах, о различиях в структуре мыла и детергента, по одинаковом принципе их действия.

Жиры выполняют несколько биохимических функций, самая главная из которых — запасание энергии. Если организм получил больше пищи, чем ему требуется в настоящий момент, ее избыток превращается в жир и хранится до тех пор, пока последний не понадобится. Таким образом, животные могут переносить длительные зимовки, не получая пищу. Далее, соединения, весьма близкие к жирам, играют важную роль в поддержании структуры клеточной мембраны.

ТИОЭФИРЫ. Тиолами R—SH называют серосодержащие аналоги спиртов. Они взаимодействуют с хлорангидридами кислот с образованием тиоэфиров R'C(O)SR.

Общая схема реакции:

$$R'-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl + \underset{\text{тиол}}{R-SH} \rightarrow \underset{\text{тиоэфир}}{R'-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-R} + HCl$$

Пример:

$$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl + CH_3SH \rightarrow CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-SCH_3 + HCl$$

Хотя тиоэфиры на первый взгляд напоминают обычные сложные эфиры, они гораздо легче подвергаются нуклеофильному замещению. Повышенная реакционная способность тиоэфиров объясняется тем, что они в отличие от обычных сложных эфиров не стабилизированы резонансом; кроме того, группа $RS^{\ominus}$ очень легко отщепляется.

$$R'-\overset{\overset{:\ddot{O}:}{\|}}{C}-\ddot{O}-R \leftrightarrow R-\overset{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{|}}{C}=\overset{\oplus}{O}-R \text{ имеет большее значение, чем } R'-\overset{\overset{:\ddot{O}:}{\|}}{C}-\ddot{S}-R \leftrightarrow R'-\overset{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{|}}{C}=\overset{\oplus}{S}-R$$

$$\underset{\ddot{N}u^{\ominus}}{R'-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-R} \rightleftarrows R'-\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{\underset{Nu}{\underset{|}{C}}}-S-R \rightarrow R'-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Nu + RS^{\ominus}$$

ацилирование $Nu^{\ominus}$ при помощи тиоэфира

В организме тиоэфиры используются для соединения друг с другом ацильных групп (или для разрыва связей между ними), в результате чего возникают (или распадаются) длинные углеродные цепи, в том числе карбоновых кислот. В качестве тиола организм использует сложную молекулу *кофермента А*. Кофермент А нередко обозначают в сокращенном виде как KoASH, а не КоА; этим хотят показать, что он функционирует в качестве тиола. Наиболее важную роль играет тиоэфир кофермента А и уксусной кислоты, так называемый *ацетилкофермент А* [сокращенно АсКоА или $KoASC(O)CH_3$]. Далее мы увидим, какую роль играет кофермент А в биосинтезе некоторых липидов.

$HS{-}CH_2CH_2NHC(=O)CH_2CH_2NHC(=O)CH(OH)C(CH_3)_2CH_2{-}O{-}P(=O)(OH){-}O{-}P(=O)(OH){-}O{-}$

кофермент А

БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ. Рассказывая о терпенах в гл. 13, мы уже отмечали, что термином «липиды» биохимики обозначают самые различные вещества, не растворимые в воде, но растворимые в обычных органических растворителях (например, четыреххлористом углероде и гексане): это стероиды, жиры, масла и такие терпены как, например, каротин. Липиды выполняют различные биохимические функции. В частности, они участвуют в образовании клеточных мембран. Кроме того, нарушение их метаболизма связано с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний — одной из основных причин смертности в США. Хотя многие специалисты продолжают отводить главную роль холестерину как фактору в развитии атеросклероза, накапливается все больше данных, говорящих о том, что содержание триацилглицеринов в крови может гораздо определеннее указывать на предрасположение к этой болезни.

Карбоновые кислоты с длинными цепями встречаются в жирах, которые представляют собой природные эфиры этих кислот с глицерином ($HOCH_2CH(OH)CH_2OH$). Вот почему эти кислоты часто называют жирными кислотами. Наиболее распространенными жирными кислотами являются пальмитиновая и стеариновая (C_{16}- и C_{18}-кислоты соответственно). Примером биологической роли кофермента А может служить его участие в биосинтезе стеариновой кислоты (рис. 19-4).

Первая стадия синтеза жирных кислот является в то же время одной из последних стадий распада углеводов, поскольку ацетилкофермент А (ацетил-КоА), исходный продукт в биосинтезе жирных кислот, образуется в процессе метаболизма углеводов.

В результате реакции с углекислым газом ацетил-КоА превращается в организме в **малонил-КоА** — тиомалоновый эфир кофермента А. (Это превращение не сводится к простой прямой реакции между ацетил-КоА и углекислым газом и нуждается в присутствии биотина, витамина группы В, иона Mn^{+2} и фермента, называемого карбоксилазой.) Получив ацетил-КоА и малонил-КоА, мы можем теперь перейти к следующим стадиям

синтеза.

$$CO_2 + \underset{\text{ацетил-КоА}}{CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-KoA} \xrightarrow[\text{Mn}^{2\oplus},\ \text{биотин}]{\text{карбоксилаза}} \underset{\text{малонил-КоА}}{HO_2C-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-KoA}$$

В ферменте, называемом синтетазой жирных кислот, содержатся две соседние тиогруппы, которые реагируют, соответственно, с ацетил-КоА и малонил-КоА. После конденсации этих групп с выделением углекислого

$$\underset{\text{ацетил-КоА}}{CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-KoA} + \underset{\text{малонил-КоА}}{HO_2C-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-KoA} + \text{(SH)(SH)фермент} \xrightarrow[\text{ферменты}]{\text{А}} \text{фермент}\begin{cases} S-\overset{}{C}(=O)-CH_3 \\ S-C(=O)-CH_2-\boxed{CO_2}H \end{cases}$$

$\boxed{CO_2}$ — отщепляется в виде CO_2 в стадии Б

$$\xrightarrow[-CO_2]{\text{Б}} \text{миграция } CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}- \text{ и конденсация (ферменты)}$$

$$\text{фермент}\begin{cases} SH \\ S-C(=O)-CH_2-C(=O)-CH_3 \end{cases} \quad \begin{matrix} O{=}C-CH_3 & \text{из ацетата} \\ CH_2,\ C{=}O & \text{из малоната} \end{matrix}$$

$$\xrightarrow[\text{фермент В}]{[2H]} \text{фермент}\begin{cases} SH \\ S-C(=O)-CH_2-CHOH-CH_3 \end{cases} \xrightarrow[\text{фермент Г}]{-H_2O} \text{фермент}\begin{cases} SH \\ S-C(=O)-CH{=}CHCH_3 \end{cases} \xrightarrow[\text{ферменты Д}]{[2H]}$$

$$\text{фермент}\begin{cases} SH \\ S-\underbrace{C(=O)-(CH_2)_2-CH_3}_{\text{бутирильная группа}} \end{cases} \xrightarrow[\text{фермент Е}]{\text{миграция бутирильной группы}} \text{фермент}\begin{cases} S-C(=O)-(CH_2)_2-CH_3 \\ SH \end{cases} \xrightarrow[\text{фермент Ж}]{\text{малонил-КоА}} \text{фермент}\begin{cases} S-C(=O)-(CH_2)_2-CH_3 \\ S-C(=O)-CH_2-CO_2H \end{cases}$$

$$\xrightarrow{\text{повторенце стадий Б-Д 7 раз}} \text{фермент}\begin{cases} SH \\ S-C(=O)-CH_2(CH_2CH_2)_7CH_2CH_3 \end{cases}$$

$$\xrightarrow{H_2O} \underset{\text{стеариновая кислота } (C_{18})}{HO-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2(CH_2CH_2)_7CH_2CH_3} + \text{(SH)(SH)фермент}$$

Рис. 19-4. Биосинтез стеариновой кислоты.

газа освобождается та тиогруппа, которая была соединена с ацетильным компонентом, и образуется цепь из четырех атомов углерода, связанная с другой тиогруппой (стадия Б на рис. 19-4). В процессе трех последовательных стадий, каждая из которых нуждается по крайней мере в одном ферменте, группа $CH_3—C(O)—CH_2—C(O)$ превращается в бутирильную группу $CH_3(CH_2)_2C(O)—$ (стадии В, Г, Д на рис. 19-4). Затем последняя переносится к той тиогруппе, которая была сначала связана с ацетильной группой (стадия Е). Освободившаяся тиогруппа присоединяет новую малонильную группу, и весь процесс полностью повторяется. После каждого такого цикла к растущей углеродной цепи присоединяется два атома углерода и по завершении восьми циклов готовая стеариновая кислота удаляется из ферментной системы.

Среди химиков и биохимиков принято говорить о «двухуглеродных» субъединицах, из которых построены жирные кислоты, состоящие поэтому, как правило, из четного числа атомов углерода. Однако, как показано на рис. 19-4, цепи жирных кислот образуются из трехуглеродных малонильных субъединиц. Это противоречие можно объяснить следующим образом. Во-первых, малонильная субъединица (C_3) синтезируется из ацетильной единицы (C_2) и углекислого газа. Во-вторых, при реакции конденсации между малонильной субъединицей и растущей цепью жирной кислоты, в результате которой происходит дальнейшее удлинение этой цепи, малонильная единица теряет диоксид углерода. Последний содержит тот самый атом углерода, который превратил ацетильную группу в малонильную. Таким образом, разбираемое противоречие кажущееся. Исходя из прагматической точки зрения, можно утверждать, что жирные кислоты образуются из ацетильных единиц (C_2). Если же разделять механистическую точку зрения, следует считать, что только первая C_2-субъединица является ацетильной, в то время как последующие C_2-единицы образуются из ацетильных групп, которые сначала должны превратиться в малонильные.

Рассмотренная выше последовательность реакций не является единственным путем синтеза жирных кислот живыми организмами. Она просто лучше всего изучена и наиболее распространена. Существует и еще один путь синтеза жирных кислот вне митохондрий.

19.12. ПОЛИМЕРНЫЕ СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ И АМИДЫ

Если молекула содержит две функциональные группы, она способна взаимодействовать с другим бифункциональным соединением; в результате последовательности реакций образуется полимер. Мы можем продемонстрировать это на примере реакции терефталевой кислоты и этиленгликоля. Первая стадия процесса приведена ниже.

$$HO_2C-C_6H_4-CO_2H + HOCH_2CH_2OH \xrightarrow[H^{\oplus}]{-H_2O}$$

терефталевая кислота

$$\rightarrow HO_2C-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2CH_2OH$$

моноэфир, способный к дальнейшей этерификации

Этиленгликоль реагирует с терефталевой кислотой с образованием сложного эфира, не являющегося «тупиковым»: он сохраняет функциональные группы, которые способны к дальнейшей этерификации. Из образовавшегося полиэфира получают искусственное волокно (*дакрон* или *терилен*), а также

очень прочную пленку (*майлар*). Эта пленка применяется, например, для изготовления лент, которые используются в магнитофонах и счетно-вычислительных машинах.

$$\text{концевая группа}-\left[-O-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-C_6H_4-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2-\right]_n-\text{концевая группа}$$

дакрон или терилен

Если вместо этиленгликоля брать другие двухатомные спирты, полимеризация будет давать различные типы волокна. Например, при каталитическом восстановлении диметилового эфира терефталевой кислоты получается 1,4-диоксиметилциклогексан. Использование этого двухатомного спирта в реакции полимеризации вместо этиленгликоля даст полиэфир, из которого изготовляют искусственное волокно *кодел*. Это волокно находит применение в производстве тканей, ковров и обивки для мебели.

$$CH_3O-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-C_6H_4-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-OCH_3 \xrightarrow[CuO\cdot Cr_2O_3]{H_2} HOCH_2(H)C_6H_{10}(H)CH_2OH$$

диметиловый эфир терефталевой кислоты — 1,4-диоксиметилциклогексан

$$\text{концевая группа}-\left[-O-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-C_6H_4-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O-CH_2-C_6H_{10}-CH_2-\right]_n-\text{концевая группа}$$

кодел

Фосген (хлорокись углерода) представляет собой дихлорангидрид угольной кислоты. Этот смертельно ядовитый газ, который безнаказанно применялся во время первой мировой войны, реагирует со спиртами, давая органические карбонаты — диэфиры угольной кислоты.

$$H-O-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O-H \qquad Cl-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-Cl$$

угольная кислота — фосген

$$2CH_3CH_2OH+ClC(O)Cl \rightarrow C_2H_5O-C(O)-OC_2H_5$$

диэтилкарбонат

При взаимодействии фосгена с двухатомным спиртом получается полимер.

$$Cl-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-Cl+HO(CH_2)_4OH \rightarrow Cl-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O(CH_2)_4OH \xrightarrow{HO(CH_2)_4OH}$$

$$\rightarrow HO(CH_2)_4O-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O(CH_2)_4OH \xrightarrow{ClCOCl} Cl\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-(CH_2)_4O-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O(CH_2)_4OH \xrightarrow{\text{и т. д.}}$$

$\rightarrow$ поликарбонатный полимер

При взаимодействии фосгена с двухатомными спиртами образуются *поликарбонаты* — прочные прозрачные пластмассы. Самыми удивительными свойствами из них обладает поли-[2,2-*бис*-(4-фенилен)-пропанкарбонат, известный под названиями *лексана* и *мерлона*. Этот полимер, впервые синтезированный в 1953 г. в ФРГ, прозрачен, как стекло, и по своей прочности почти не уступает стали. Лист из такого полимера не пробивает пуля 38-го калибра с расстояния 3,5 м. Лист этой пластмассы толщиной 0,6 см легко гнется при ударе пятифунтового молотка. Из лексана делают «небьющиеся

очень прочную пленку (*майлар*). Эта пленка применяется, например, для изготовления лент, которые используются в магнитофонах и счетно-вычислительных машинах.

$$\text{концевая группа}-\left[-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-CH_2-\right]_n-\text{концевая группа}$$

дакрон или терилен

Если вместо этиленгликоля брать другие двухатомные спирты, полимеризация будет давать различные типы волокна. Например, при каталитическом восстановлении диметилового эфира терефталевой кислоты получается 1,4-диоксиметилциклогексан. Использование этого двухатомного спирта в реакции полимеризации вместо этиленгликоля даст полиэфир, из которого изготовляют искусственное волокно *кодел*. Это волокно находит применение в производстве тканей, ковров и обивки для мебели.

$$CH_3O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3 \xrightarrow[CuO\cdot Cr_2O_3]{H_2} HOCH_2-C_6H_{10}-CH_2OH$$

диметиловый эфир терефталевой кислоты — 1,4-диоксиметилциклогексан

$$\text{концевая группа}-\left[-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-C_6H_{10}-CH_2-\right]_n-\text{концевая группа}$$

кодел

Фосген (хлорокись углерода) представляет собой дихлорангидрид угольной кислоты. Этот смертельно ядовитый газ, который безнаказанно применялся во время первой мировой войны, реагирует со спиртами, давая органические карбонаты — диэфиры угольной кислоты.

$$\underset{\text{угольная кислота}}{H-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-H} \qquad \underset{\text{фосген}}{Cl-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl}$$

$$2CH_3CH_2OH + ClC(O)Cl \rightarrow \underset{\text{диэтилкарбонат}}{C_2H_5O-C(O)-OC_2H_5}$$

При взаимодействии фосгена с двухатомным спиртом получается полимер.

$$Cl-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl + HO(CH_2)_4OH \rightarrow Cl-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O(CH_2)_4OH \xrightarrow{HO(CH_2)_4OH}$$

$$\rightarrow HO(CH_2)_4O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O(CH_2)_4OH \xrightarrow{ClCOCl} Cl\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O(CH_2)_4OH \xrightarrow{\text{и т. д.}}$$

$\rightarrow$ поликарбонатный полимер

При взаимодействии фосгена с двухатомными спиртами образуются *поликарбонаты* — прочные прозрачные пластмассы. Самыми удивительными свойствами из них обладает поли-[2,2-*бис*-(4-фенилен)-пропанкарбонат, известный под названиями *лексана* и *мерлона*. Этот полимер, впервые синтезированный в 1953 г. в ФРГ, прозрачен, как стекло, и по своей прочности почти не уступает стали. Лист из такого полимера не пробивает пуля 38-го калибра с расстояния 3,5 м. Лист этой пластмассы толщиной 0,6 см легко гнется при ударе пятифунтового молотка. Из лексана делают «небьющиеся

стекла» для окон и шлемов космонавтов.

$$Cl-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl + HO-C_6H_4-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}-C_6H_4-OH \xrightarrow[\text{пиридин}]{25^\circ C}$$

$$\rightarrow \text{концевая группа} - \left[-O-C_6H_4-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}-C_6H_4-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \right]_{80-100} - \text{концевая группа}$$

лексан

При поликонденсации глицерина $HOCH_2CH(OH)CH_2OH$ с фталевой кислотой в образовавшемся продукте остаются непрореагировавшие гидроксильные группы.

$$HOCH_2-\underset{OH}{\underset{|}{CH}}-CH_2OH + C_6H_4(CO_2H)_2 \longrightarrow$$

$$-OCH_2-\underset{\boxed{OH}}{\underset{|}{CH}}-CH_2O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\underset{OCH_2-\underset{\boxed{OH}}{\underset{|}{CH}}-CH_2O-}{C{=}O}$$

свободные OH-группы

Если на каждые 2 моля глицерина взять по 3 моля фталевой кислоты, эти свободные гидроксильные группы будут реагировать с «неиспользованными» карбоксильными группами, давая поперечные связи между растущими цепями. Подобные полимеры с поперечными связями носят название *алкидных смол* * и применяются для изготовления эмалей и зубных протезов; например, *глифталь* — полимер, о котором мы говорили выше. С некоторыми изменениями эти смолы используются для производства водорастворимых красок (например, люцит).

$$\{-O-CH_2-\underset{\underset{O}{|}}{CH}-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-\underset{\underset{O}{|}}{CH}-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\}$$

$$\quad C{=}O \qquad\qquad\qquad\qquad C{=}O$$

$$\quad C_6H_4 \qquad\qquad\qquad\qquad C_6H_4$$

$$\quad C{=}O \qquad\qquad\qquad\qquad C{=}O$$

$$\quad O \qquad\qquad\qquad\qquad O$$

$$\{-O-CH_2-\overset{|}{CH}-CH_2-O-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-C_6H_4-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-O-CH_2-\overset{|}{CH}-CH_2-O-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-C_6H_4-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-\}$$

фрагмент полимера глифталя

Конденсация будет идти так же, если вместо фталевой кислоты взять ее ангидрид. Свыше половины общего количества фталевого ангидрида, которое выпускается ежегодно (около 300 000 т), используется для получения

* Смола — полимер, который можно формовать.

алкидных смол. Фталевый ангидрид синтезируют в основном из нафталина и *о*-ксилола при помощи каталитического окисления.

$$\text{нафталин или } C_6H_4(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{нагревание}]{O_2/V_2O_5} C_6H_4(CO)_2O$$

фталевый ангидрид

$$C_6H_4(CO)_2O + ROH \xrightarrow{H^{\oplus}} \left[C_6H_4(CO)(C(OH)(OR))O \right] \rightarrow C_6H_4(CO_2H)(CO_2R) \xrightarrow[H^{\oplus}]{ROH} C_6H_4(C(=O)-OR)_2$$

полуэфир

Полиамиды, подобно полиэфирам, играют важную роль в нашей жизни. Прежде всего это относится к найлону — удивительному полимеру, впервые полученному в лабораториях фирмы Du Pont.

Найлон образуется в результате поликонденсации адипиновой кислоты и гексаметилендиамина.

$$HO_2C(CH_2)_4CO_2H + H_2N(CH_2)_6NH_2 \rightarrow -\left[-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH(CH_2)_6-NH- \right]_n-$$

адипиновая кислота; гексаметилендиамин; найлон-6,6

Цифры 6,6 в приведенной выше формуле найлона указывают на число атомов углерода в исходной дикарбоновой кислоте (6) и в диамине (6). Из найлона изготавливают ткани, чулки и т. д.

Найлон-6 (капрон) получают, полимеризуя циклический амид (*лактам*) капролактам. Из него нельзя изготовлять ткани, но он дешевле найлона-6,6 и находит применение в производстве ковров и некоторых других изделий.

$$n\ \overline{HN-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2} \xrightarrow[\text{следы}]{H_2O} -\left[-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_5- \right]_n-$$

капролактам; найлон-6

Полиэфиры и полиамиды отличаются от полимеров, которые образуются при радикальной полимеризации алкенов.

Полиэфиры и полиамиды получают **конденсацией**, при которой происходит отщепление небольшой молекулы в процессе взаимодействия двух соединений. Полимеры алкенов, напротив, возникают в результате реакции присоединения (разд. 8.8). Одно из практических различий между этими двумя типами реакций состоит в том, что конденсацию иногда можно сделать обратимой, если проводить гидролиз в мягких условиях (в отличие от реакции присоединения). Этим объясняется, по крайней мере отчасти, тот факт, что полиалкены служат дольше, чем полиэфиры и полиамиды.

19.13. ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Почти все реакции, которые обсуждались до сих пор, представляют собой превращения карбоновых кислот и их производных. В этом разделе мы рассмотрим восстановление кислот и их производных, которое в большинстве случаев приводит к первичным спиртам. Начнем с восстановления самих карбоновых кислот.

$$R-CO_2H \xrightarrow{[H]} R-CH_2OH$$

Карбоновые кислоты можно восстановить только с помощью очень сильных восстановителей. Поэтому при восстановлении кислот никогда не получаются альдегиды, а только первичные спирты. Это объясняется тем, что при действии сильных восстановителей альдегиды легко превращаются в спирты. Наиболее часто используют алюмогидрид лития.

Общая схема реакции:

$$R-CO_2H + LiAlH_4 \xrightarrow{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} R-CH_2OH$$

Примеры:

$$CH_3CO_2H + LiAlH_4 \xrightarrow{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2OH \quad (95\%)$$

$$(CH_3)_3C-CO_2H + LiAlH_4 \xrightarrow{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_3CCH_2OH \quad (90\%)$$

Для восстановления кислот в первичные спирты можно использовать также диборан.

$$R-CO_2H \xrightarrow[\text{ТГФ}]{BH_3} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R-CH_2OH$$

Сложные эфиры, подобно кислотам, восстанавливаются алюмогидридом лития. При этом оба фрагмента эфира превращаются в спирты.

Общая схема реакции:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR' + LiAlH_4 \xrightarrow{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} RCH_2OH + R'OH$$

Пример:

$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + LiAlH_4 \xrightarrow{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} C_6H_5-CH_2OH + C_2H_5OH \quad (90\%)$$

Алюмогидрид лития наиболее часто используется для восстановления сложных эфиров в спирты в *лабораторных условиях*; однако имеются и другие восстановители. В промышленных условиях сложные эфиры обычно восстанавливают под давлением (и при высокой температуре) в присутствии катализаторов.

Хлорангидриды кислот восстанавливаются алюмогидридом лития в первичные спирты. Синтез 2-хлорэтанола иллюстрирует эту реакцию.

$$\underset{\text{хлорацетилхлорид}}{ClCH_2C(O)Cl} + LiAlH_4 \xrightarrow{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{2-хлорэтанол}}{ClCH_2CH_2OH} \quad (60\%)$$

Восстановление хлорангидридов кислот в альдегиды обсуждалось в разд. 17.3.

Амиды восстанавливаются алюмогидридом лития. Однако при этом связь ацильного углерода с азотом не разрушается и образуются амины, а не спирты.

Общая схема реакции:

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-N\begin{matrix}R'\\R'\end{matrix} + LiAlH_4 \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} RCH_2NR'_2$$

Пример:

$$\underset{\text{N-метилдодеканамид}}{CH_3(CH_2)_{10}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHCH_3} \xrightarrow[\text{нагревание}]{LiAlH_4/\text{эфир}} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{додецилметиламин}}{CH_3(CH_2)_{10}CH_2NHCH_3} \quad (85\%)$$

19.14. СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ *

ИНФРАКРАСНЫЕ СПЕКТРЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. Карбоксильная группа имеет две характеристические полосы поглощения. Одна из них широкая в интервале 3300—2500 $см^{-1}$ и с максимумом около 3000 $см^{-1}$. Это поглощение связано с валентными колебаниями О—Н карбоксильной группы. Уширение полосы вызвано тем, что в различных условиях карбоновые кислоты образуют сильные водородные связи. Вторая полоса, используемая для идентификации карбоновых кислот, появляется около 1720—1710 $см^{-1}$ и отвечает валентным колебаниям С=О. На рис. 19-5 представлены эти спектры. Обратите внимание на то, что область валентных колебаний О—Н перекрывается с областью валентных колебаний С—Н (~ 3000 $см^{-1}$).

Инфракрасные спектры производных карбоновых кислот. Углерод-кислородную двойную связь можно представить как резонанс двух структур, показанных ниже.

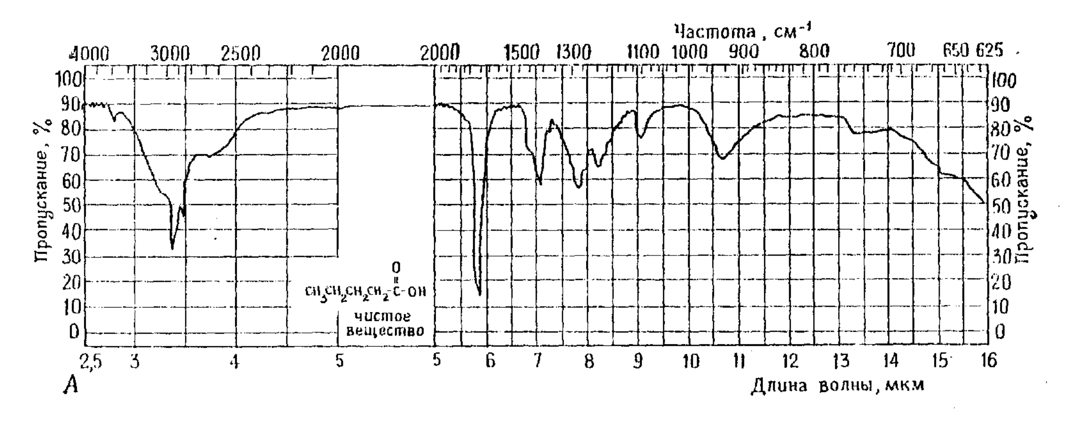
$$\underset{\text{А}}{>C=\ddot{\underset{..}{O}}} \longleftrightarrow \underset{\text{Б}}{>\overset{\oplus}{C}-\ddot{\underset{..}{O}}\!:^{\ominus}}$$

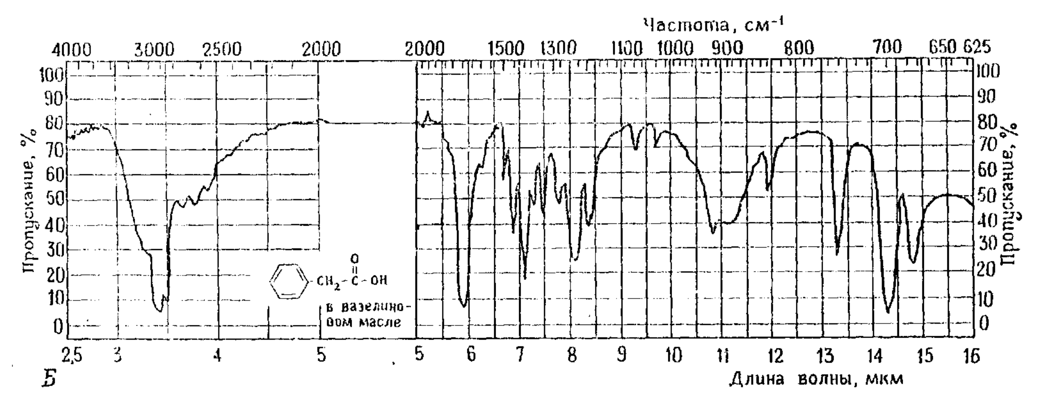
Следует ожидать, что увеличение вклада резонансной структуры А будет приводить к повышению частоты валентных колебаний двойной углерод-кислородной связи. *Почему?* Потому, что два атома, связанные двойной связью, поглощают при более высоких частотах, чем те же атомы, связанные простой связью. Этим же можно объяснить положение частоты валентных колебаний С=О в ИК-спектрах различных производных карбоновых кислот.

В хлорангидридах кислот $RC\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow Cl\end{matrix}$ карбонильная группа поглощает при довольно высоких частотах, около 1810 $см^{-1}$. Это объясняется тем, что атом хлора вследствие своей электроотрицательности смещает электронную плотность от карбонильного атома углерода хлорангидрида, что увеличивает на нем положительный заряд. Для того чтобы уменьшить положительный заряд на этом атоме углерода, вклад резонансной структуры Б увеличивается, а вклад резонансной структуры А уменьшается. Полярность в $\overset{\delta+}{C}-\overset{\delta-}{Cl}$ приводит к уменьшению вклада $-\overset{\overset{\ominus O}{|}}{\underset{\oplus}{C}}\overset{\delta+\ \delta-}{-Cl}$ и увеличению вклада $-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\delta+}{C}}-\underset{\delta-}{Cl}$. Все это приводит к повышению частоты валентных колебаний С=О.

* Предполагается, что читатель знаком с материалом гл. 28 и 29.

Ангидриды кислот RC(O)OC(O)R дают *две* полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям C=O: около 1820 $см^{-1}$ и около 1760 $см^{-1}$. Эти две полосы появляются потому, что обе карбонильные группы ангидрида





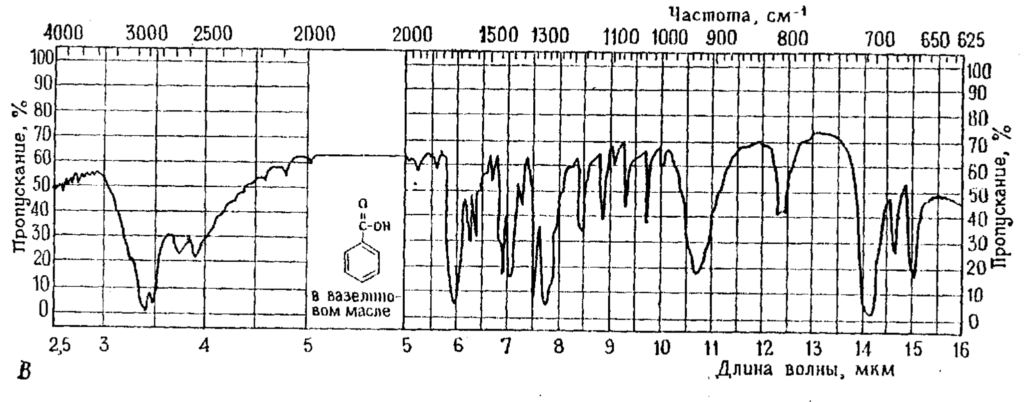
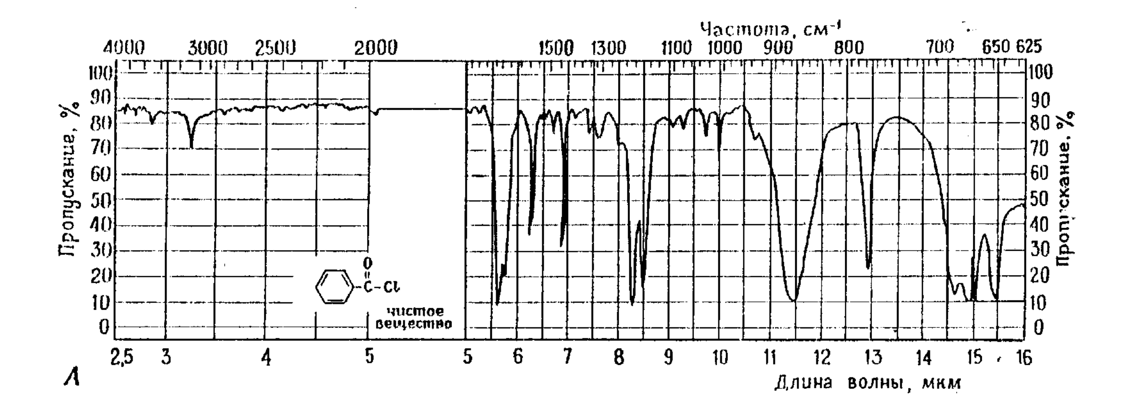
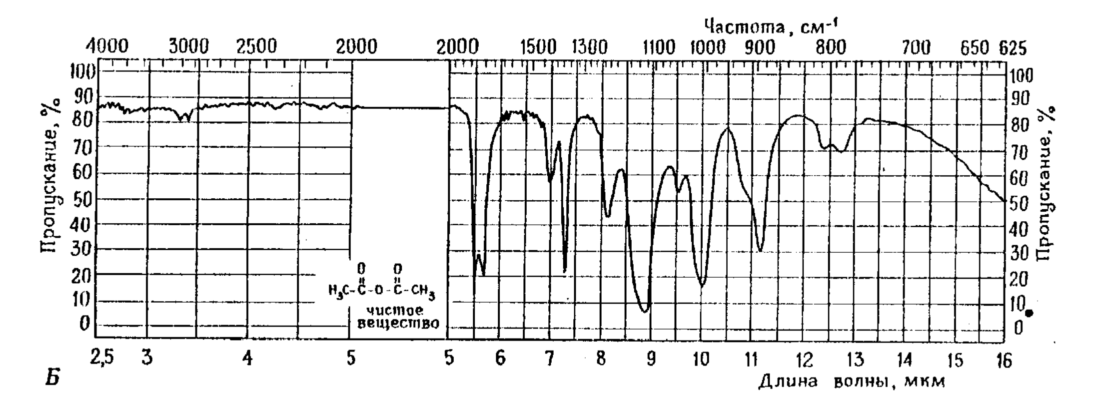


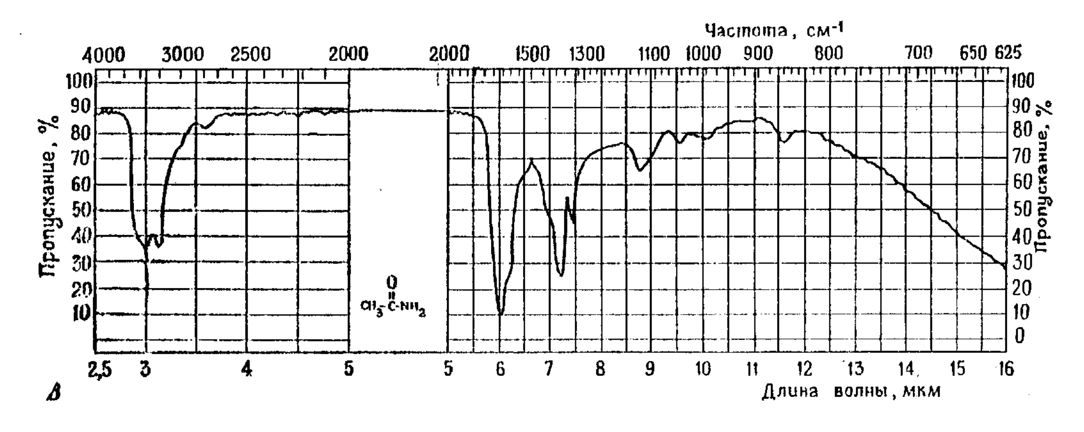
Рис. 19-5. Инфракрасные спектры валериановой (*А*), фенилуксусной (*Б*) и бензойной (*В*) кислот.

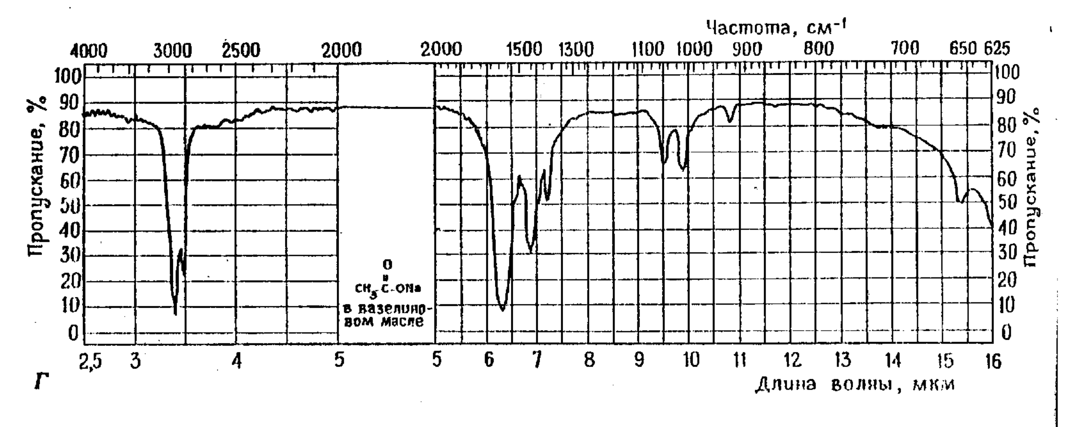
А — валериановая кислота, 99 %, $CH_3(CH_2)_3CO_2H$, мол. масса 102,13, n_D^{20} 1,4076, т. кип. 185 °С; *Б* — фенилуксусная кислота $C_6H_5CH_2CO_2H$, мол. масса 136,15, т. пл. 77—78,5 °С; *В* — бензойная кислота $C_6H_5CO_2H$, мол. масса 122,12, т. пл. 122,39 °С.

могут совершать либо «асимметричные», либо «симметричные» колебания. При асимметричном способе обе карбонильные группы совершают колебания в различные моменты времени. При симметричном способе они колеблются


Частота, см⁻¹
Пропускание, %
$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl$
чистое вещество
Длина волны, мкм
А


Частота, см⁻¹
Пропускание, %
$H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$
чистое вещество
Длина волны, мкм
Б


Частота, см⁻¹
Пропускание, %
$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2$
Длина волны, мкм
В


Частота, см⁻¹
Пропускание, %
$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-ONa$
в вазелиновом масле
Длина волны, мкм
Г

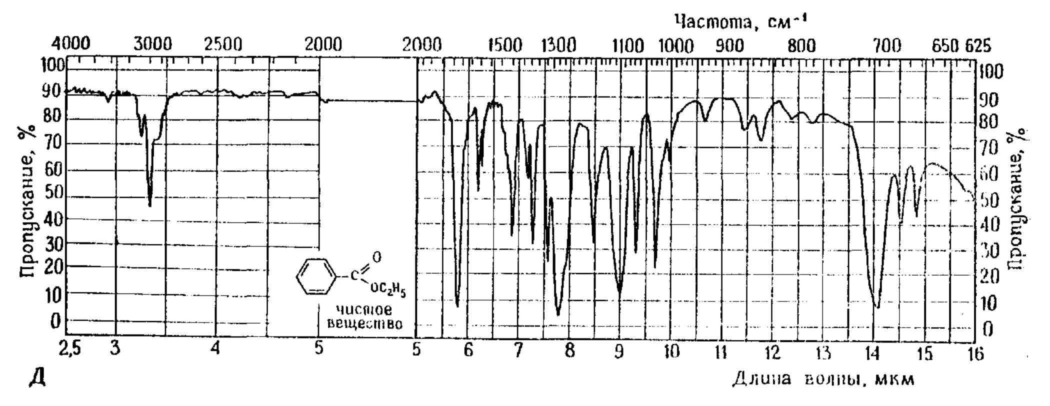


Рис. 19-6. Инфракрасные спектры бензоилхлорида (*А*), уксусного ангидрида (*Б*), ацетамида (*В*), ацетата натрия (*Г*) и этилового эфира бензойной кислоты (*Д*).

А — бензоилхлорид C_6H_5COCl, мол. масса 140,57, n_D^{20} 1,5493, т. пл. от −0,5 до +0,5 °C; *Б* — уксусный ангидрид, 99+%, $(CH_3CO)_2O$, мол. масса 102,09, n_D^{20} 1,3880, т. кип. 140 °C; *В* — ацетамид 99+ %, CH_3CONH_2, мол. масса 59,07, т. пл. 80,10 °C, *Г* — ацетат натрия, безводный, CH_3CO_2Na, мол. масса 82,03, т. пл. >300 °C; *Д* — этиловый эфир бензойной кислоты, чистый, $C_6H_5CO_2C_2H_5$, мол. масса 150,18, n_D^{20} 1,5049.

одновременно.

асимметричное валентное колебание C=O (~1820 см⁻¹)

симметричное валентное колебание C=O (~1760 см⁻¹)

Сложные эфиры RC(O)OR дают полосу поглощения карбонильной группы около 1735 см$^{-1}$. Поскольку это довольно близко к полосе валентных колебаний C=O кетонов (1715 см$^{-1}$), трудно только на основе этих колебаний различить эфиры и кетоны. Наличие эфира может быть подтверждено присутствием двух интенсивных полос поглощения в интервалах 1275—1185 и 1160—1050 см$^{-1}$.

Амиды $RC(O)NH_2$ дают полосу поглощения валентных колебаний C=O в интервале частот 1715—1675 см$^{-1}$. Соответствующая полоса в N-замещенных амидах расположена в интервале 1700—1650 см$^{-1}$, а в N, N-дизамещенных амидах — при 1670—1630 см$^{-1}$.

Эти колебания совершаются при довольно низких частотах, что отражает роль резонанса, показанного ниже. Он понижает двоесвязанность углерод-кислородной двойной связи.

этот резонанс понижает частоту валентных колебаний C=O

35. а) Ненасыщенная группа (например, углерод-углеродная двойная связь), присоединенная к карбонилу сложного эфира, *понижает* частоту валентных колебаний C=O примерно на 15 см$^{-1}$. Объясните причину такого понижения. б) Присоединение ненасыщенной группы (например, углерод-углеродной двойной связи) к эфирному кис-

лороду *повышает* частоту валентных колебаний C=O примерно на 25 $см^{-1}$. Почему?

$$\underset{\nu_{C=O} \approx 1735\ см^{-1}}{R-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-OR'} \qquad \underset{\nu_{C=O} \approx 1720\ см^{-1}}{\gt C=\underset{|}{C}-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-OR} \qquad \underset{\nu_{C=O} \approx 1760\ см^{-1}}{R-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}-}$$

Инфракрасные спектры нескольких производных карбоновых кислот приведены на рис. 19-6.

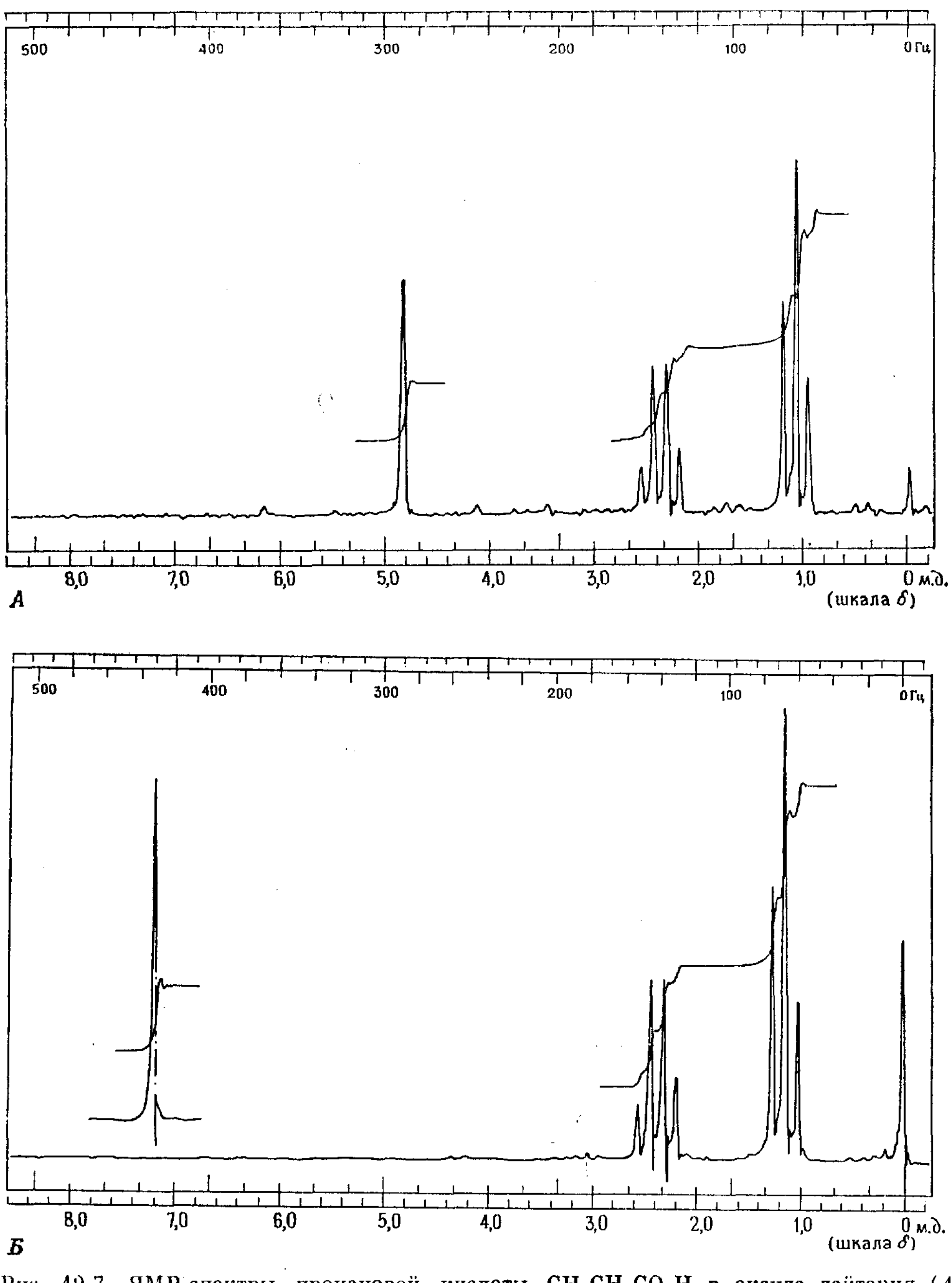


Рис. 19-7. ЯМР-спектры пропановой кислоты $CH_3CH_2CO_2H$ в оксиде дейтерия (*А*) и в дейтерохлороформе (*Б*).

ЯДЕРНЫЙ МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС. Сигналы протонов карбоксильных групп расположены в спектрах ЯМР в очень слабом поле, как правило, δ = 10—12 м. д. относительно ТМС. Если спектр снимать в оксиде дейтерия, то этот сигнал исчезает из-за реакции обмена.

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + D_2O \rightleftarrows R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OD + HOD$$

ЯМР-спектры пропановой кислоты в дейтерохлороформе и оксиде дейтерия приведены на рис. 19-7.

Производные карбоновых кислот, такие, как ангидриды и эфиры, не содержат протонов, непосредственно связанных с карбоксильной группой. Поэтому эти функциональные группы не могут быть установлены, как таковые, на основании спектров ЯМР. Однако эти группы дезэкранируют протоны у соседних атомов углерода и благодаря этому можно получить полезную информацию о структуре соединения. Например, метильные группы ацетилхлорида [$CH_3C(O)Cl$], ацетангидрида [$CH_3C(O)OC(O)CH_3$], ацетамида [$CH_3C(O)NH_2$] и уксусной кислоты дают сигналы соответственно при δ = 2,66, 2,20, 2,02 и 2,08 м. д. Эти значения можно сравнить с резонансом метильной группы бутановой кислоты $CH_3CH_2CH_2CO_2H$, в которой метильная группа находится далеко от карбоксильной группы и имеет обычный химический сдвиг (1,00 м. д.).

Амиды—единственные обычные производные кислот, функциональная группа которых содержит протон. Сигнал протона в простых амидах типа $RC(O)NH_2$ расположен в интервале δ=5—6,5 м. д. N-Замещенные амиды типа $RC(O)NH$—арил дают резонанс N—H-группы в интервале δ = 6—8,2 м. д. N-Замещенные амиды типа $RC(O)NHR'$ или арил—$C(O)NHR$ дают резонанс N—H-группы в интервале δ = 7,8—9,4 м. д. ЯМР-Спектры ряда производных карбоновых кислот показаны на рис. 19-8.

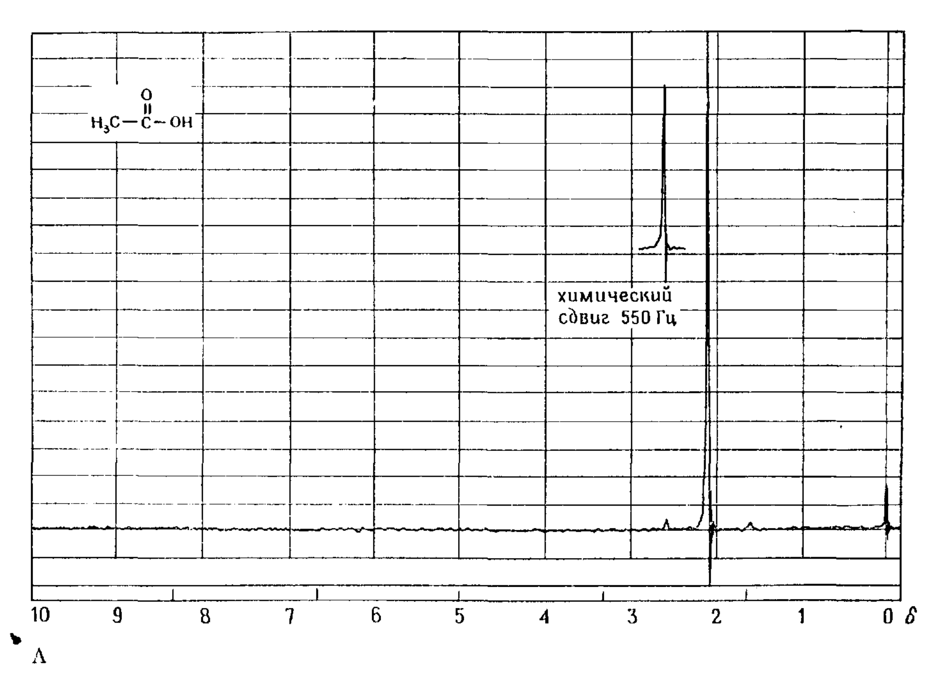
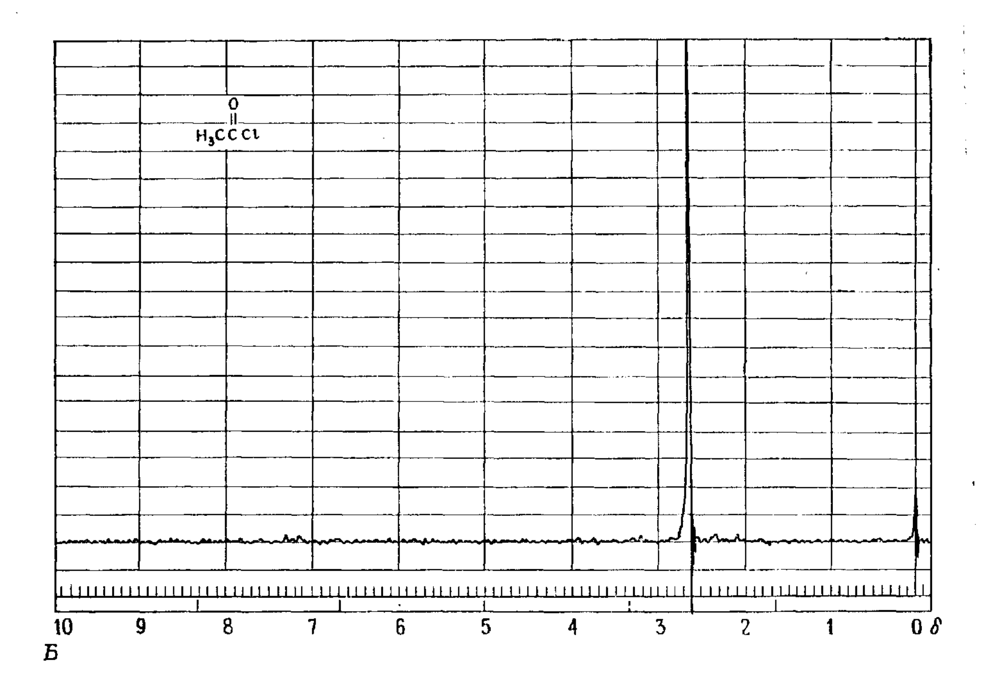


Рис. 19-8. ЯМР-спектры уксусной кислоты (ледяной, 99,8%) (*А*), ацетилхлорида (98%) (*Б*), метилового эфира уксусной кислоты (99%) (*В*), уксусного ангидрида (99_+%) (*Г*) и ацетамида (очищенного зонной плавкой, 99_+%) в смеси ДМСО-d_6 и $CDCl_3$ (Д).



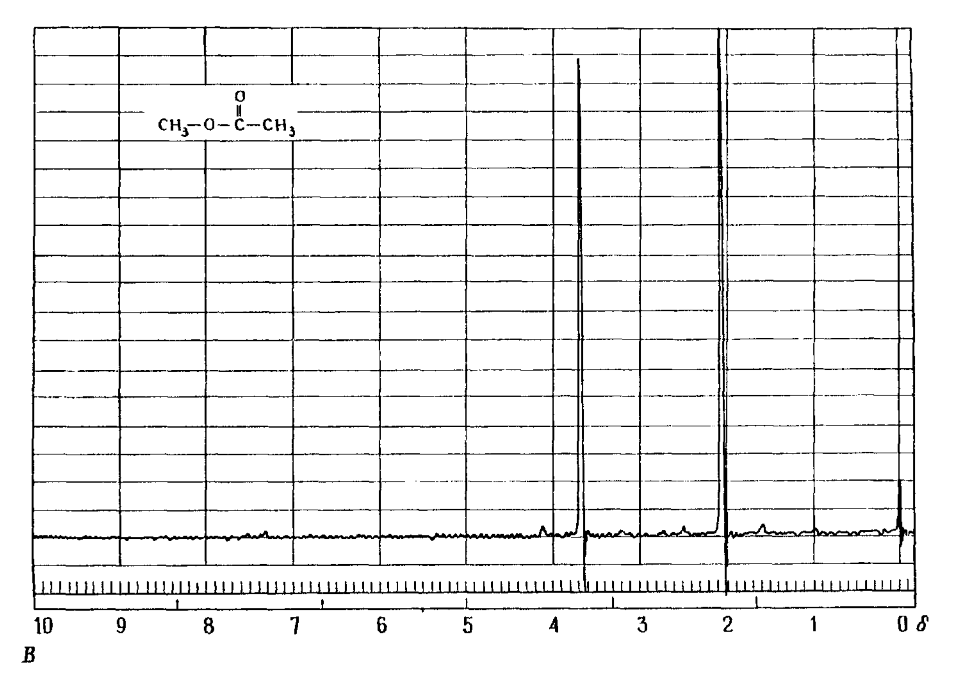


Рис. 19-8. (Продолжение)

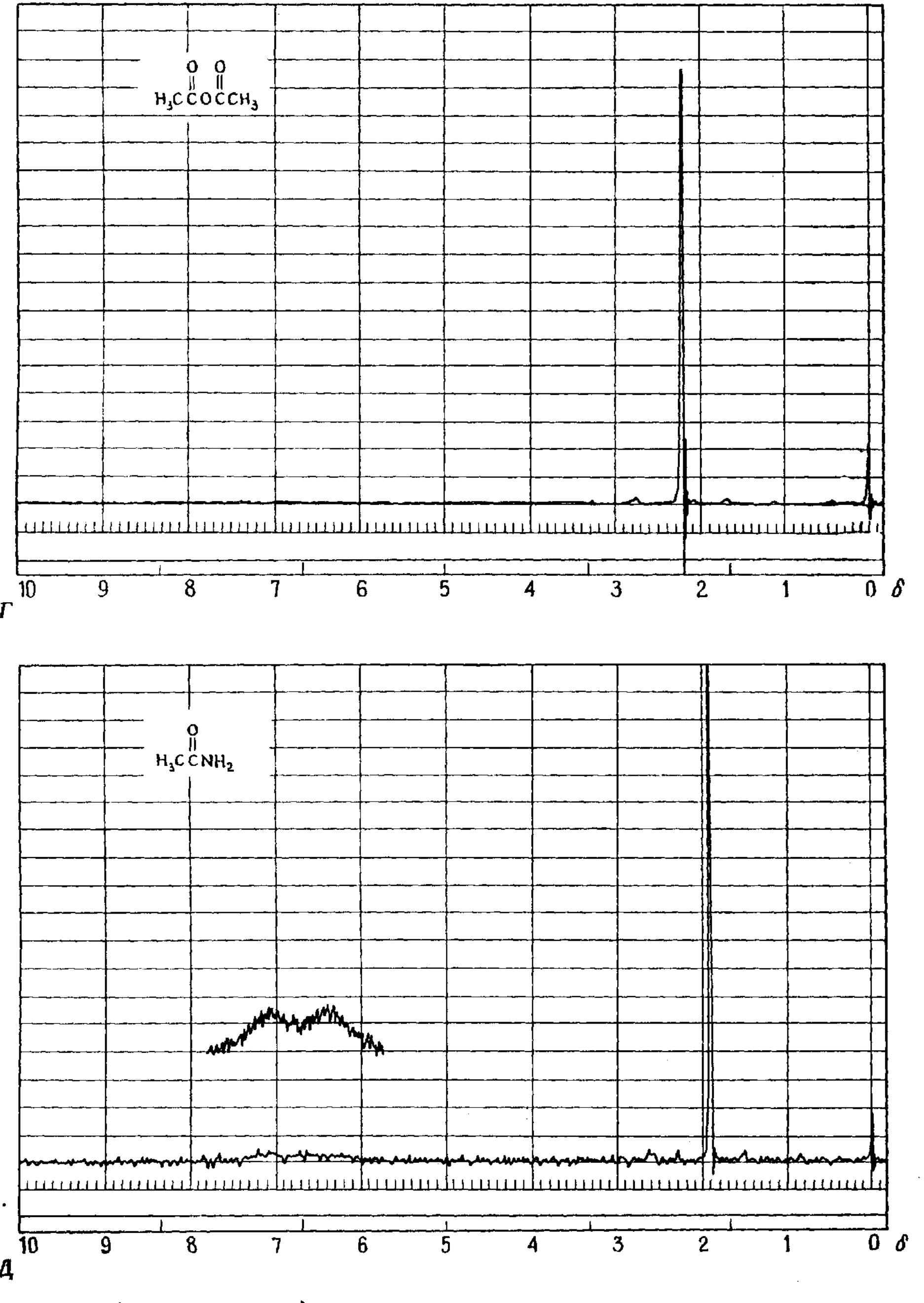


Рис. 19-8. (Продолжение)

36. Объясните, как можно использовать метод ЯМР для того, чтобы различить следующие пары соединений:

а) CH_3CO_2H и $CH_3C(O)NH_2$

б) CH_3CHO и CH_3CO_2H

в) $CH_3CO_2CH_3$ и $CH_3C(O)CH_3$

г) $CH_3CH_2CO_2CH_3$ и $CH_3CH_2CH_2CO_2H$

д) $CH_3C(O)OC(O)CH_3$ и CH_3CO_2H

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Декарбоксилирование. Реакция, в процессе которой соединение (обычно карбоновая кислота) теряет диоксид углерода.

Жир. Твердый триэфир, образованный трехатомным спиртом глицерином (пропан-1,2,3-триолом) и одной, двумя или тремя неразветвленными насыщенными или ненасыщенными карбоновыми кислотами, из которых наиболее распространены следующие: пальмитиновая, стеариновая, олеиновая [(Z)-9-октадеценовая] и линолевая [(Z,Z)-9,12-октадецендикарбоновая кислота].

$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$	пальмитиновая кислота
$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$	стеариновая кислота
$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2H$	олеиновая кислота
$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7CO_2H$	линолевая кислота

Константа диссоциации. Величина, характеризующая силу кислоты (или основания). Константа диссоциации K_a кислоты HA, ионизация которой в воде дает $H_3O^{\oplus}$ и $A^{\ominus}$, выражается следующим уравнением:

$$K_a = \frac{[H_3O^{\oplus}][A^{\ominus}]}{[HA]}$$

где [HA] — концентрация недиссоциированной кислоты.

Константа диссоциации K_b основания B, при реакции которого с водой образуются ион $OH^{\ominus}$ и протонированное основание $BH^{\oplus}$, выражается уравнением

$$K_b = \frac{[BH^{\oplus}][OH^{\ominus}]}{[B]}$$

где [B] — концентрация непротонированного основания.

Ниже приведены константы диссоциации некоторых кислот и оснований.

Кислоты	*Основания*
Муравьиная кислота (HCO_2H) $1{,}8 \cdot 10^{-4}$	Аммиак (NH_3) $1{,}8 \cdot 10^{-5}$
Уксусная (CH_3CO_2H) $1{,}8 \cdot 10^{-5}$	Пиридин (C_5H_5N) $1{,}6 \cdot 10^{-9}$
Борная (H_3BO_3) $5{,}8 \cdot 10^{-10}$	Дифениламин [$(C_6H_5)_2NH$] $6{,}9 \cdot 10^{-14}$

Кофермент А. Сложное природное соединение, содержащее сульфгидрильную группу —SH. Биологическая функция кофермента А заключается в том, что он переносит ацетильные группы [$CH_3C(O)$] от одного вещества к другому. На воздухе этот кофермент окисляется, превращаясь в биологически неактивное соединение.

Лактам. Амид, у которого амидная связь является частью циклической структуры.

```
        H
        N
      /   \
  H2C       C=O     лактам
     \     /
    H2C—CH2
```

4-бутанолактам
(γ-бутиролактам)

Лактон. Сложный эфир, у которого эфирная связь входит в состав циклической структуры.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ H_2C \qquad C{=}O \\ \diagdown \quad \diagup \\ H_2C{-}CH_2 \end{array} \quad \textbf{лактон}$$

4-бутанолактон
(γ-бутиролактон)

Масло. Триацилглицерин, температура плавления которого ниже комнатной температуры. Чем больше ненасыщенных связей содержит триацилглицерин, тем ниже будет его температура плавления. Вот почему насыщенные кислоты преобладают в жирах, а ненасыщенные — в маслах. Прогоркание масел вызвано в основном окислением двойных связей этих кислот.

Мыло. Натриевая или калиевая соль карбоновой кислоты с длинной цепью.

Надкислота. Соединение, содержащее группы $-C(O)O_2H$. Другое название — перкислота. Надкислоты применяются в качестве окислителей.

Омыление. Щелочной гидролиз сложного эфира.

Перегруппировка Вольфа. Превращение диазокетона в кетен и азот. Затем кетен может реагировать: а) с водой (образуя кислоту), б) со спиртом (образуя сложный эфир) и в) с амином (образуя амид):

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CRN_2 \xrightarrow{-N_2} O{=}C{=}CR_2 \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{HOH} R_2CH{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OH \\ \xrightarrow{R'OH} R_2CH{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OR' \\ \xrightarrow{R'NH_2} R_2CH{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NHR' \end{array} \right.$$

Переэтерификация. Превращение одного сложного эфира в другой, отличающийся от первого спиртовым остатком. Переэтерификацию осуществляют обычно, нагревая до кипения (с обратным холодильником) раствор сложного эфира с избытком спирта в присутствии следовых количеств сильной кислоты.

$$RCO_2R' + R''OH \xrightarrow{H^{\oplus}} RCO_2R'' + R'OH$$

Принцип микроскопической обратимости. Если прямая реакция идет каким-то определенным путем, то и обратная реакция протекает в противоположном направлении тем же самым путем. Иными словами, и прямая, и обратная реакции характеризуются одинаковым энергетическим барьером, разделяющим исходные соединения и продукты реакции, а также одним и тем же переходным состоянием. Поэтому и для прямой, и для обратной реакций энергетические профили одинаковы.

Расщепление связи алкил — кислород. Реакция, в результате которой в сложном эфире разрывается связь между некарбонильным атомом углерода и атомом кислорода, присоединенным к нему простой связью.

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OR' + Nu^{\ominus} \rightarrow R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O^{\ominus} + R'Nu$$

Расщепление связи ацил — кислород. Реакция, при которой в сложном эфире разрывается связь между карбонильным атомом углерода и атомом кислорода, присоединенным к нему простой связью.

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OR' + Nu^{\ominus} \rightarrow R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Nu + OR^{\ominus}$$

Синтез Арндта — Эйстерта. Способ превращения карбоновой кислоты в ее следующий высший гомолог. Основная стадия этого процесса заключается в превращении диазокетона в кетен (так называемая *перегруппировка Вольфа*).

$$R{-}CO_2H \rightsquigarrow R{-}CH_2{-}CO_2H \quad \textbf{синтез Арндта — Эйстерта}$$

Триацилглицерин. Сложный эфир трехатомного спирта глицерина. К триацилглицеринам относятся и жиры, и масла. Старое, менее точное название — триглицерид.

Триглицерид. Старое название триацилглицерина.

Этерификация по Фишеру. Реакция карбоновой кислоты и спирта в присутствии следовых количеств сильной кислоты, в результате которой образуются сложный эфир и вода. Для того чтобы реакция шла до конца, либо добавляют избыток кислоты (или спирта), либо удаляют воду по мере ее образования.

ЗАДАЧИ

37. Нарисуйте структурные формулы ациклических насыщенных монокарбоновых кислот, состоящих из шести атомов углерода. Назовите эти кислоты по номенклатуре IUPAC.

38. Назовите следующие соединения:

а) CF_3CO_2H
б) $CF_3C(O)OC(O)CF_3$
в) $CF_3C(O)NH_2$
г) CF_3CN
д) $C_4H_3O{-}C(O){-}Cl$ (фуран-2-ил)
е) $C_6H_5{-}O{-}C(O){-}CH_3$
ж) $H_3C{-}O{-}C(O){-}C_6H_5$
з) $C_6H_5{-}CH_2{-}O{-}C(O){-}C_6H_5$
и) $Cl{-}C_6H_4{-}C(O){-}NH_2$
к) $Cl{-}C_6H_4{-}C(O){-}N(CH_3)H$
л) $Cl{-}C_6H_4{-}C(O){-}N(CH_3)C_2H_5$
м) $(CH_3)_2C(CO_2H)_2$
н) $H_2C(CO_2C_2H_5)_2$
о) $H{-}C(Cl)(C_6H_5){-}CH_2CO_2H$
п) $C_6H_4(CO_2H)(CO_3H)$
р) циклогексан, конденсированный с циклом $O{-}C(=O){-}O$
с) циклогексан, конденсированный с циклом $O{-}C(=O){-}O$ (стереоизомер)
т) $C_6H_4(CO_2H)(OH)$
у) $C_6H_4(C(O){-}OCH_3)(OH)$
ф) $C_6H_{10}(CO_2H)(Cl)$
х) $C_6H_{11}CN$
ц) HCO_3H
ч) $(CH_3)(HO_2C)C{=}C(Cl)(C_2H_5)$
ш) $CH_3{-}C(O){-}CH{=}N_2$
щ) $CH_2{=}C{=}O$
э) $C_6H_{10}(CO_2H)_2$

39. Расположите следующие соединения в порядке возрастания их кислотности: а) пропановая кислота, б) соляная кислота, в) ацетилен, г) 1-пропанол, д) пентан, е) 2-хлорпропановая кислота, ж) 3-хлорпропановая кислота.

40. Расположите перечисленные ниже заместители в порядке их способности увеличивать растворимость соединения в воде при замене атома водорода в алкане: а) хлор, б) гидроксил, в) метоксигруппа, г) карбоксил, д) дейтерий.

41. а) Ниже описана методика отделения карбоновой кислоты от сложного эфира Объясните значение каждой стадии. Все ли стадии необходимы?

Пастообразную смесь карбоновой кислоты и сложного эфира растворяют в хлороформе и промывают 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия. Затем отделяют водную фазу и обрабатывают ее разбавленной соляной кислотой. Выпавший осадок промывают водой, сушат на воздухе и получают карбоновую кислоту. Слой хлороформа высушивают безводным сульфатом натрия, фильтруют его и после концентрации высушенного раствора получают в неочищенном виде сложный эфир, перегонка которого даст чистый продукт.

б) Почему на стадии экстракции нельзя брать хлорид натрия вместо бикарбоната натрия? Почему можно пользоваться бикарбонатом натрия, а не едким натром?

42. Заполните пропуски в представленной ниже таблице. Чтобы помочь вам, первая строчка дана в законченном виде.

Кислота +	Основание →	Основание, сопряженное, с кислотой +	Кислота, сопряженная с основанием
H_2O	H_2O	$OH^{\ominus}$	$H_3O^{\oplus}$
H_2O	$H^{\ominus}$	$OH^{\ominus}$	а
H_2SO_4	H_2O	б	$H_3O^{\oplus}$
в	$OH^{\ominus}$	$CF_3CO_2^{\ominus}$	HOD
H_2SO_4	CH_3OH	г	д
Cl_2CHCO_2H	CH_3CO_2H	е	ж
з	и	$Cl^{\ominus}$	$NH_4^{\ominus}$
к	л	H_2O	H_2O

43. Бензамидин — почти в 10^{14} раз более сильное основание, чем бензамид. Почему? Если $pK_b = 2{,}4$ в случае бензамидина, чему равна величина pK_b бензамида?

$C_6H_5-C(=NH)-NH_2$

бензамидин

44. Бензоат натрия часто используют при консервировании пищевых продуктов, так как он подавляет развитие микроорганизмов; так, например, его добавляют к газированным прохладительным напиткам. Однако для проявления наибольшей эффективности этого соединения значения pH пищевых продуктов должны быть ниже 4,5. Что говорит об истинной природе консервирующего агента?

45. Напишите реакции синтеза следующих соединений, исходя из уксусной или бензойной кислоты и любых других необходимых реагентов.

а) ацетилхлорид
б) уксусный ангидрид
в) ацетофенон
г) бензальдегид
д) бензоилхлорид
е) бензамид
ж) пропановая кислота
з) пропионитрил
и) фенилуксусная кислота
к) этанол
л) дибензилкарбонат
м) бензилацетат
н) этилацетат
о) пропиоцат натрия
п) бензонитрил (бензокарбонитрил)
р) циклогексилкарбинол
с) метилбромид
т) бензилбромид
у) бензилфенилкетон
ф) этиламин ($C_2H_5NH_2$)

46. При взаимодействии аммиака с простыми ангидридами кислот, например с уксусным ангидридом, образуются ацетамид (CH_3CONH_2) и только очень немного соответствующего имида [$CH_3C(O)-NH-C(O)CH_3$]. Однако в случае циклического ангидрида основным продуктом реакции будет циклический имид:

$$C_6H_4(CO)_2O + NH_3 \xrightarrow{\text{нагревание}} C_6H_4(CO)_2NH + H_2O$$

фталимид

Чем объясняется это различие?

47. Ниже показано отношение различных оксикислот к нагреванию. Напишите структурные формулы образующихся продуктов и объясните их различное поведение.

а) 4-оксибутановая кислота $\rightarrow C_4H_6O_2$ (не растворяется в разбавленной щелочи)

б) 3-оксибутановая кислота $\rightarrow C_4H_6O_2$ (растворяется в разбавленной щелочи)

в) 2-оксипропановая (молочная) кислота $\rightarrow C_6H_8O_4$ (не растворяется в разбавленной щелочи).

48. Следующие соединения можно расположить в порядке возрастания их кислотности в ряд аммиак < амиды < имиды. Как вы можете объяснить эту последовательность?

49. Кетен ($H_2C{=}C{=}O$) получают пиролизом уксусной кислоты при 700 °С. Этот внутренний ангидрид вступает в реакции, показанные ниже. Напишите механизм каждой реакции.

$$H_2C{=}C{=}O \xrightarrow{H_2O} CH_3CO_2H$$

$$H_2C{=}C{=}O \xrightarrow{ROH} CH_3CO_2R$$

$$H_2C{=}C{=}O \xrightarrow{RCO_2H} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R$$

$$H_2C{=}C{=}O \xrightarrow{HCl} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl$$

$$H_2C{=}C{=}O \xrightarrow{NH_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2$$

50. Ниже представлен синтез талидомида — транквилизатора и снотворного, употребление которого в 60-х годах было причиной рождения уродов и калек. Напишите механизм реакций синтеза.

$$\text{фталевый ангидрид} + H_2N-\underset{\underset{\underset{CO_2H}{|}}{\underset{(CH_2)_2}{|}}}{\overset{\overset{CO_2H}{|}}{C}}-H \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{фталимидо-}N-\underset{\underset{\underset{CO_2H}{|}}{\underset{(CH_2)_2}{|}}}{\overset{\overset{CO_2H}{|}}{CH}} \xrightarrow[150^\circ]{NH_3}$$

глутаминовая кислота

$$\rightarrow \text{фталимидо-}N-CH\,(\text{цикл: }CH-C(=O)-NH-C(=O)-CH_2-CH_2)$$

талидомид

51. Напишите механизм ацилирования диазометана ацетилхлоридом, в результате которой образуется диазоацетон.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl + CH_2N_2 \longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CHN_2$$

диазоацетон

52. а) Хотя многие α,β-ненасыщенные карбоновые кислоты при нагревании декарбоксилируются, это не относится к α,β-ненасыщенной кислоте, показанной ниже. Какой свет это проливает на механизм декарбоксилирования α,β-ненасыщенных карбоновых кислот?

$$CH_3-C(CH_3)_2-CH=CH-CO_2H$$ **не декарбоксилируется при нагревании**

б) Чем можно объяснить различие в скоростях декарбоксилирования двух показанных ниже β,γ-ненасыщенных карбоновых кислот?

[структура: циклогексенилуксусная кислота (CO_2H)] и [структура: макроцикл $(CH_2)_{10}$ с CO_2H]

53. Циклические карбонаты (например, этиленкарбонат) получают при взаимодействии фосгена с двухатомными спиртами (например, с этиленгликолем). Однако эти же соединения могут дать полимер. а) Нарисуйте структуру такого полимера. б) Напишите механизм образования циклического карбоната. в) Как можно изменить экспериментальные условия, чтобы получить либо полимер, либо циклический карбонат?

54. При взаимодействии хлорангидридов с водным раствором аммиака образуются соответствующие амиды, а с водным раствором триметиламина [$:N(CH_3)_3$] — карбоновые кислоты. Объясните это различие, написав механизм реакций. (В принципе возможно несколько объяснений.)

55. Гидролиз трифенилметилбензоата в воде не нуждается в присутствии кислоты или основания. Добавление небольших количеств кислоты или щелочи не оказывает почти никакого влияния на гидролиз. Напишите механизм реакции, чтобы объяснить эти результаты.

56. Константа равновесия ионизации кислоты связана с изменением свободной энергии между исходным и конечным продуктами следующим уравнением:

$$\Delta G = -2{,}3RT \lg K_a$$

Покажите при помощи этого уравнения, что изменение свободной энергии на 1,4 ккал/моль, способствующее ионизации, соответствует снижению pK_a на одну единицу при 25 °С.

57. Рассчитайте изменение свободной энергии, сопровождающее реакцию этерификации, если ее константа равновесия равна ~4. (См. задачу 56).

58. Фталевый ангидрид при взаимодействии с пентахлоридом фосфора превращается в дихлорангидрид дикарбоновой кислоты — *о*-фталоилдихлорид, который реагирует с безводным хлоридом алюминия, давая изомер А. а) Напишите механизм изомеризации.

[схема: *о*-фталоилдихлорид (бензольное кольцо с двумя группами C(=O)—Cl) $\xrightarrow{AlCl_3}$ А (бензольное кольцо, сочленённое с циклом CCl_2—O—C(=O))]

о-фталоилдихлорид　　　　А

В результате реакции соединения А с аммиаком и последующего подкисления образуется *о*-цианбензойная кислота. б) Напишите механизм реакции. (*Примечание*: в реакции образуется промежуточное соединение $C_8H_5NO_2$.)

Соединение А восстанавливают смесью цинка и соляной кислоты до фталида, который в результате нагревания с цианистым калием (KCN) превращается в соль Б ($C_9H_6NO_2^{\ominus}K^{\oplus}$). Кипячение соли Б с серной кислотой дает соединение В (молекулярная масса 180). в) Нарисуйте структурные формулы соединений Б и В и напишите механизмы их образования. В спектре ЯМР соединения В имеются три разных сигнала протонов.

[схема: А (Cl, Cl) $\xrightarrow[HCl]{Zn}$ фталид (CH_2, O, C=O) $\xrightarrow[180\ °C]{KCN}$ Б $\xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2SO_4/H_2O}$ В]

А　　　　фталид

59. β-Лактоны, один из которых показан ниже, претерпевают раскрытие цикла по механизму, который не часто встречается в случае реакций гидролиза сложных эфиров. Предложите механизм следующей реакции:

$$\text{CH}_3\text{-CH}(\text{H})\text{-}\underset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}_2\text{-C(=O)} \ (\beta\text{-лактон}) \xrightarrow[\text{CH}_3\text{OH}]{\text{CH}_3\text{O}^{\ominus}} \text{CH}_3\text{O-C(H)(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CO}_2^{\ominus}$$

(*Примечание*: если исходное вещество оптически активно, то и продукт также будет оптически активным.)

60. Карбоксильную группу можно получить гидролизом трихлорметильной группы. Напишите механизмы показанных ниже реакций, которые одно время широко использовались в промышленном синтезе бензойной кислоты.

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 \xrightarrow[h\nu]{\text{Cl}_2} \text{C}_6\text{H}_5\text{CCl}_3 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, нагревание}]{\text{NaOH}} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}} \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$$

бензотрихлорид

61. Дифенилкетен $[(C_6H_5)_2C{=}C{=}O]$ получают при помощи последовательности реакций, приведенной ниже. Напишите механизмы стадий 1 и 3.

$$\underset{\text{бензил}}{\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{-}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{-C}_6\text{H}_5} \xrightarrow[\text{H}^{\oplus}]{\text{H}_2\text{N-NH}_2}_{1} \underset{\text{моногидразон бензила}}{\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{-}\overset{\text{NHNH}_2}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{-C}_6\text{H}_5} \xrightarrow[2]{\text{HgO}}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{фенилбензоилдиазометан}}{\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{-}\overset{\overset{\oplus}{\text{N}_2}}{\overset{|}{\underset{\ominus}{\ddot{\text{C}}}}}\text{-C}_6\text{H}_5} \xrightarrow[3]{\text{нагревание}} \underset{\text{дифенилкетен}}{(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}{=}\text{C}{=}\text{O}}$$

62. Нитрилы превращаются в амиды под действием пероксида водорода и разбавленной щелочи (едкого натра).

$$R{-}C{\equiv}N + 2H_2O_2 \xrightarrow{OH^{\ominus}} R{-}CONH_2 + O_2 + H_2O$$

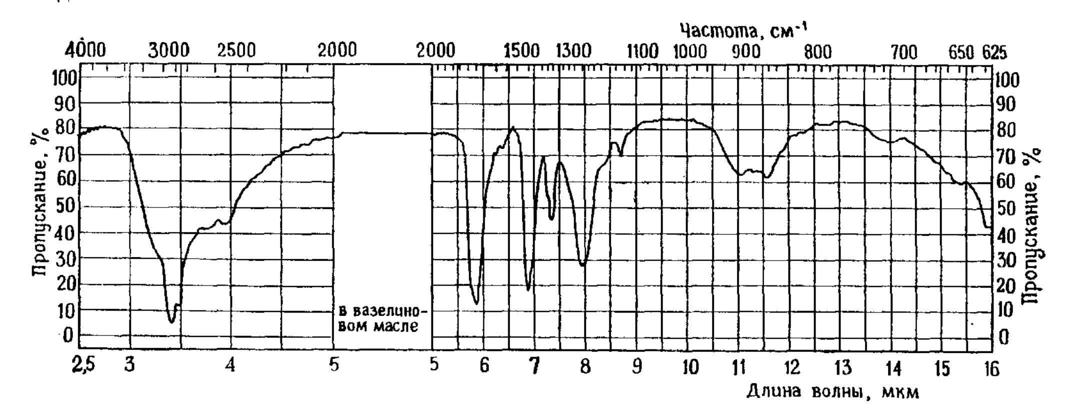
Если проводить реакцию с меченым пероксидом водорода ($H_2{}^{18}O_2$), растворенным в обычной воде, то меченым окажется атом кислорода ацильной группы амида. Напишите механизм реакции, принимая во внимание, что разбавленный раствор едкого натра сам по себе не способен привести к гидролизу нитрила, и пользуясь уравнением скорости реакции, приведенным ниже:

$$v = k\,[\text{RCN}]\,[\text{H}_2\text{O}_2][\text{OH}^{\ominus}].$$

63.* Графит при окислении дымящейся азотной кислотой, являющейся сильным окислителем, превращается в меллитовый ангидрид ($C_{12}O_9$), который дает меллитовую кислоту ($C_{12}H_{16}O_{12}$) при кипячении с водой. Инфракрасный спектр меллитового ангидрида характеризуется сильным поглощением в области ангидридной группы. Инфракрасный спектр меллитовой кислоты дан ниже. Напишите структурные формулы этих двух

* Решение этой задачи требует знания инфракрасной спектроскопии.

соединений



*64**. 4-Пентеновая кислота под действием кислоты превращается в соединение $C_5H_8O_2$, которое не растворяется в кислых или щелочных водных средах. Спектр ЯМР этого соединения практически не изменяется при переходе от $CDCl_3$ к $(CD_3)_2SO$, а его ИК-спектр почти не обнаруживает поглощения в области после 3300 см$^{-1}$. а) Напишите структурную формулу этого соединения. б) Как оно образуется?

*65***. Объясните, как с помощью ИК-спектроскопии можно различить соединения в следующих парах:

а) CH_3CO_2H; $CH_3C(O)Cl$
б) CH_3CO_2H; $CH_3CO_2CH_3$
в) CH_3CO_2H; $CH_3C(O)OC(O)CH_3$
г) CH_3CO_2H; CH_3CHO
д) CH_3CO_2H; CH_3CH_2OH
е) CH_3CO_2H; $CH_3C(O)CH_3$
ж) $CH_3C(O)OCH_3$; CH_3CHO
з) $CH_3C(O)Cl$; $CH_3C(O)OC(O)CH_3$
и) $CH_3C(O)NH_2$; $CH_3C(O)OCH_3$
к) $CH_3C(O)NH_2$; $CH_3C(O)N(CH_3)_2$
л) $CH_3C(O)Cl$; $CH_3C(O)N(CH_3)_2$

*66****. Объясните, как с помощью ЯМР-спектроскопии можно различить соединения в следующих парах:

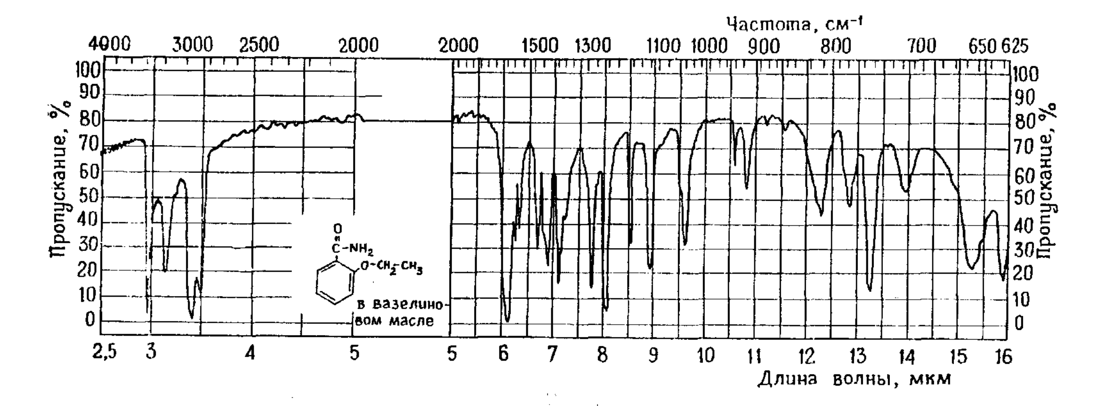
а) CH_3CH_2OH; CH_3CO_2H
б) CH_3CO_2H; $CH_3C(O)CH_3$
в) $CH_3C(O)CH_3$; $CH_3C(O)OCH_3$
г) $C_6H_5CH_2C(O)CH_3$; $C_6H_5CO_2CH_2CH_3$
д) $(CH_3)_2CHCH(CH_3)_2$; $(CH_3)_2CHCO_2H$
е) $CH_3C(O)NHCH_3$; $CH_3CO_2CH_3$
ж) $CH_3C(O)N(CH_3)_2$; $CH_3CO_2CH_3$

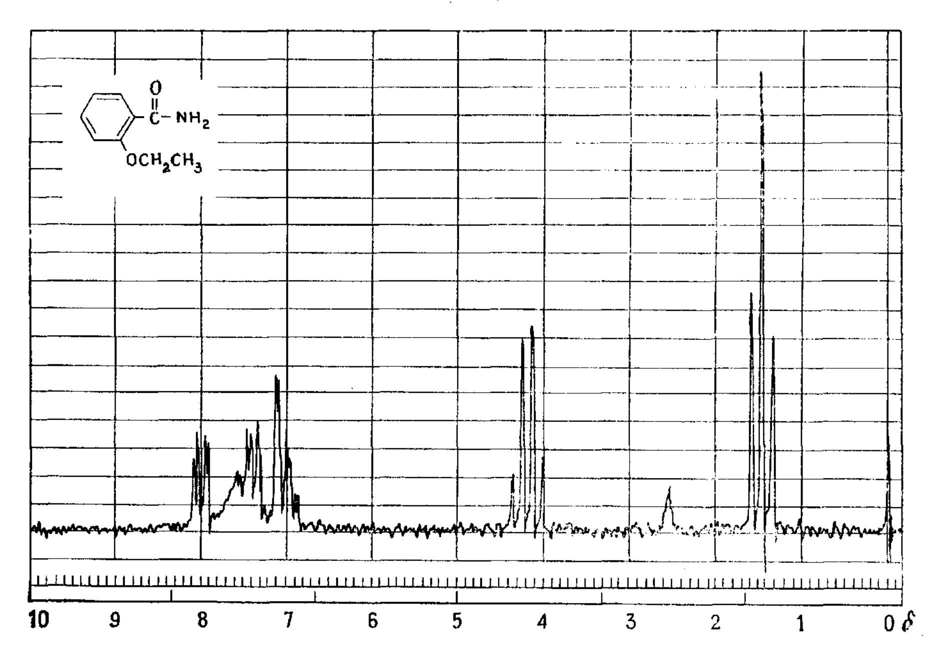
*67****. Ниже приведены спектры 2-этоксибензамида (мол. масса 165,19; т. пл. 132—133° С; верхний спектр снят в вазелиновом масле, нижний в ДМСО-d_6+$CDCl_3$). Сделайте отнесение спектральных полос.

$H_2N-C(=O)-C_6H_4-OCH_2CH_3$ **2-этоксибензамид**

---

* Решение этой задачи требует знания ИК- и ЯМР-спектроскопии.
** Решение этой задачи требует знания ИК-спектроскопии.
*** Решение отмеченных задач требует знания ИК- и ЯМР-спектроскопии.





*68**. Ниже приведены ЯМР-спектры уксусной, бензойной, *п*-ацетамидобензойной кислот, ацетамида, ацетоацетанилида, 5-ацетоксиметил-2-фуральдегида и *о*-ацетоацетанизидина. Соотнесите соединение с его спектром.

CH_3CO_2H	$C_6H_5CO_2H$	$CH_3-C(=O)-NH-C_6H_4-CO_2H$
уксусная кислота	бензойная кислота	*п*-ацетамидобензойная кислота

$CH_3C(O)NH_2$	$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-NH-C_6H_5$
ацетамид	ацетоацетанилид

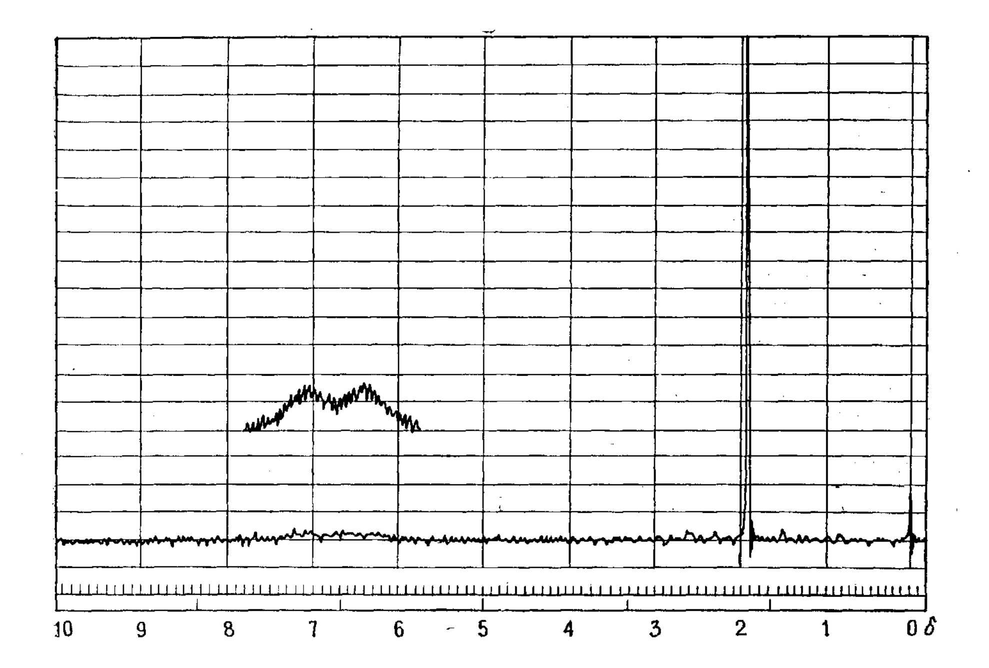
$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-NH-C_6H_4(OCH_3)$

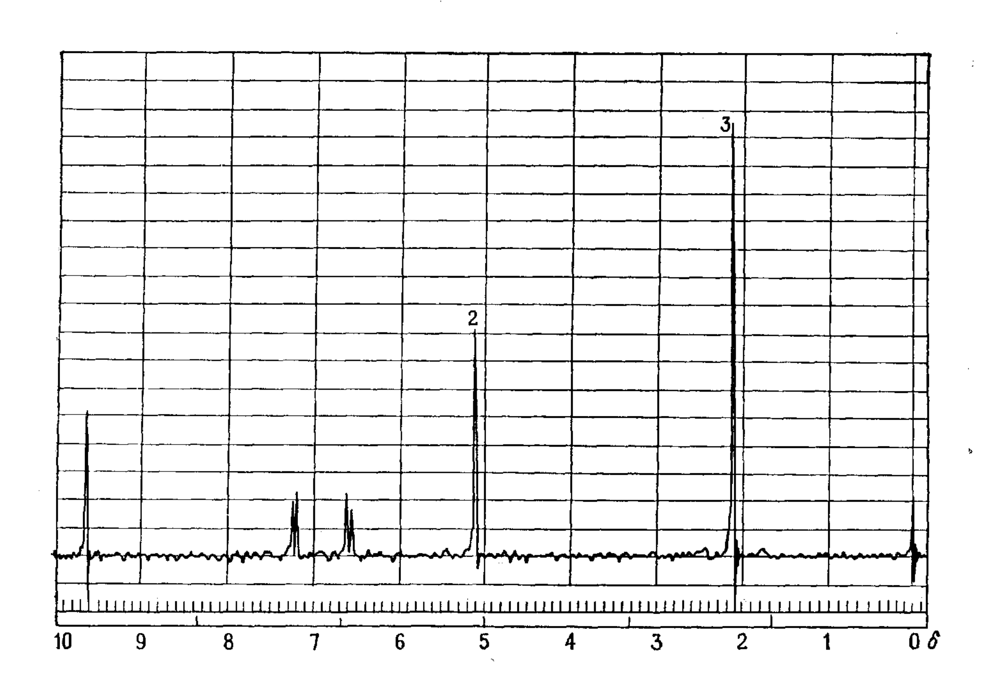
о-ацетоацетанизидин

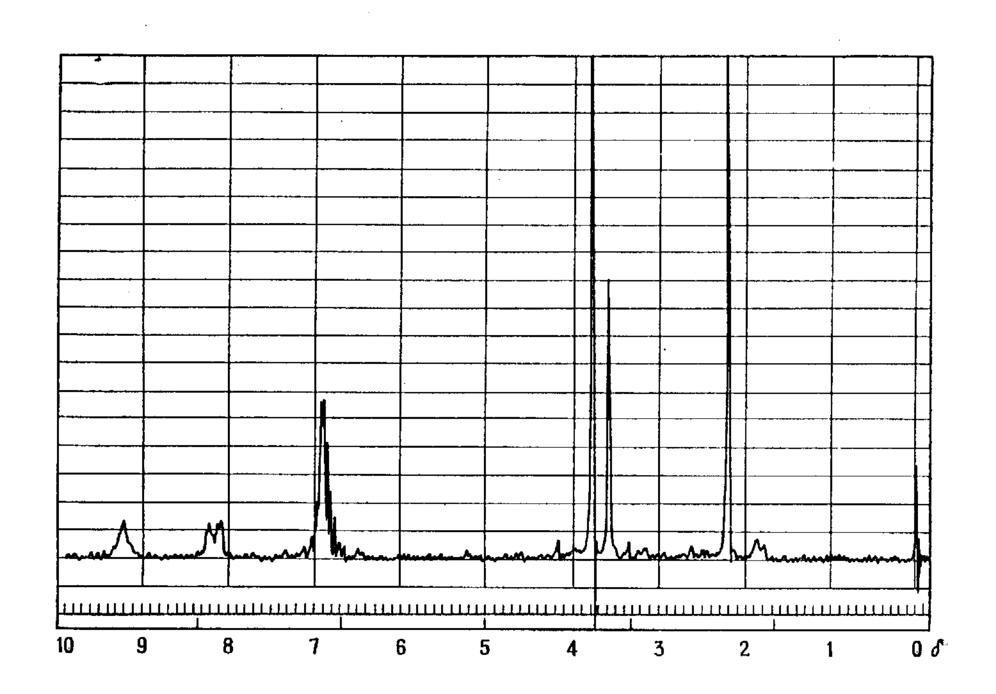
* Решение этой задачи требует знания ЯМР-спектроскопии.

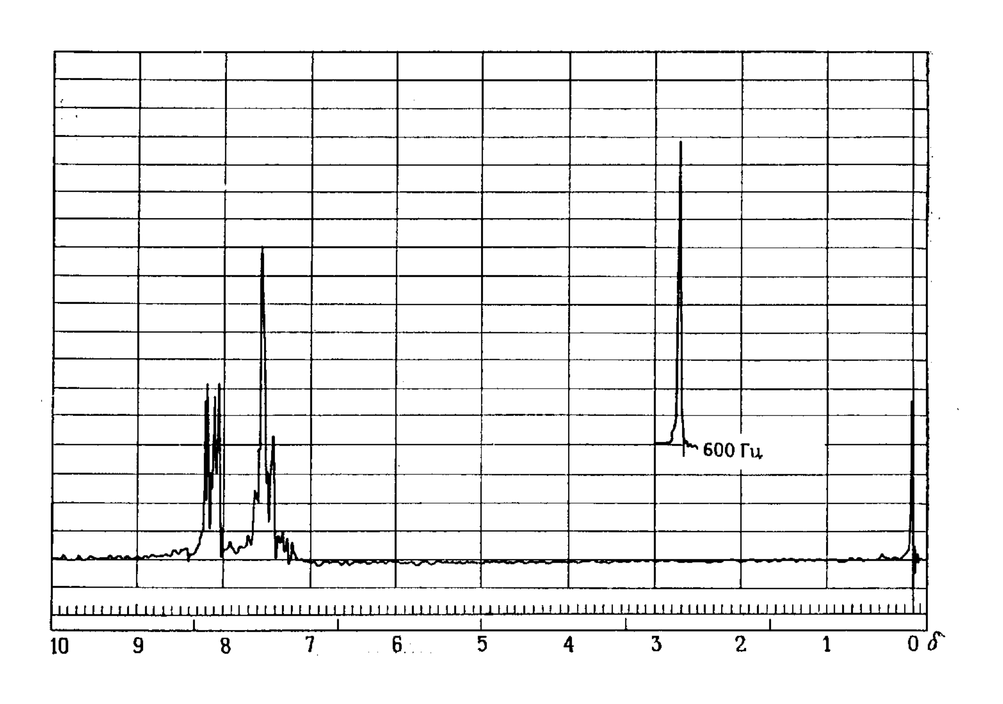
$$CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2-\underset{O}{\boxed{}}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$$

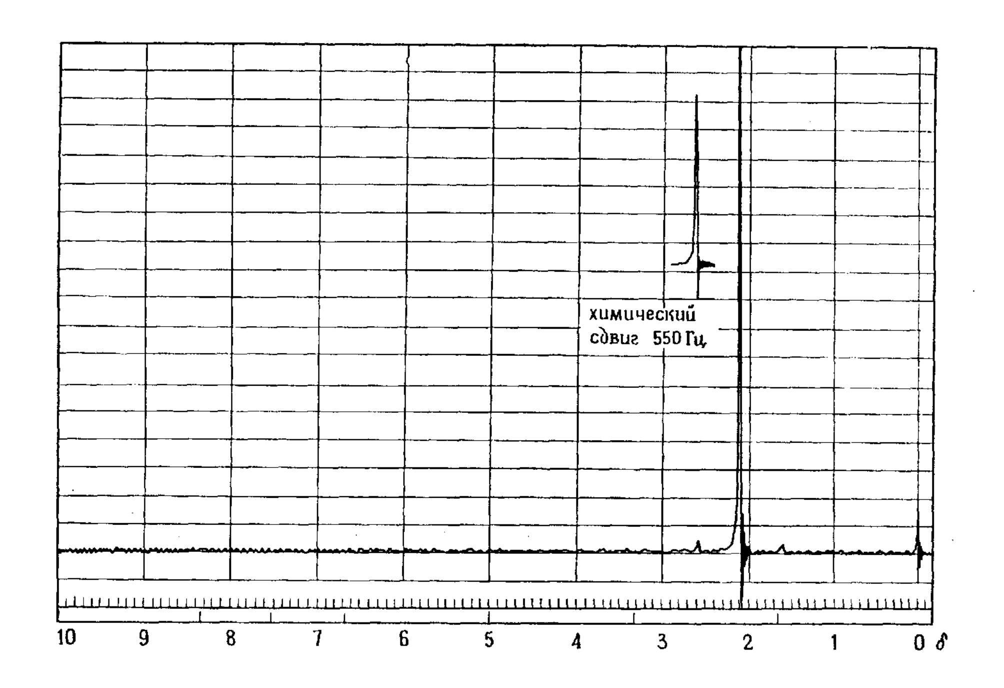
5-ацетоксиметил-2-фуральдегид

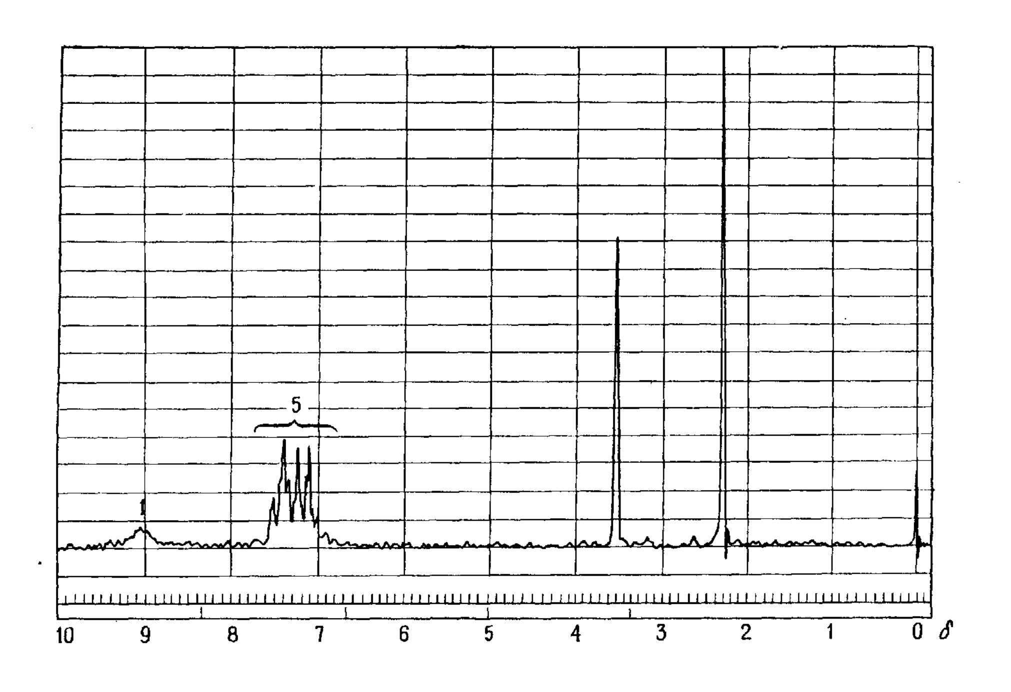


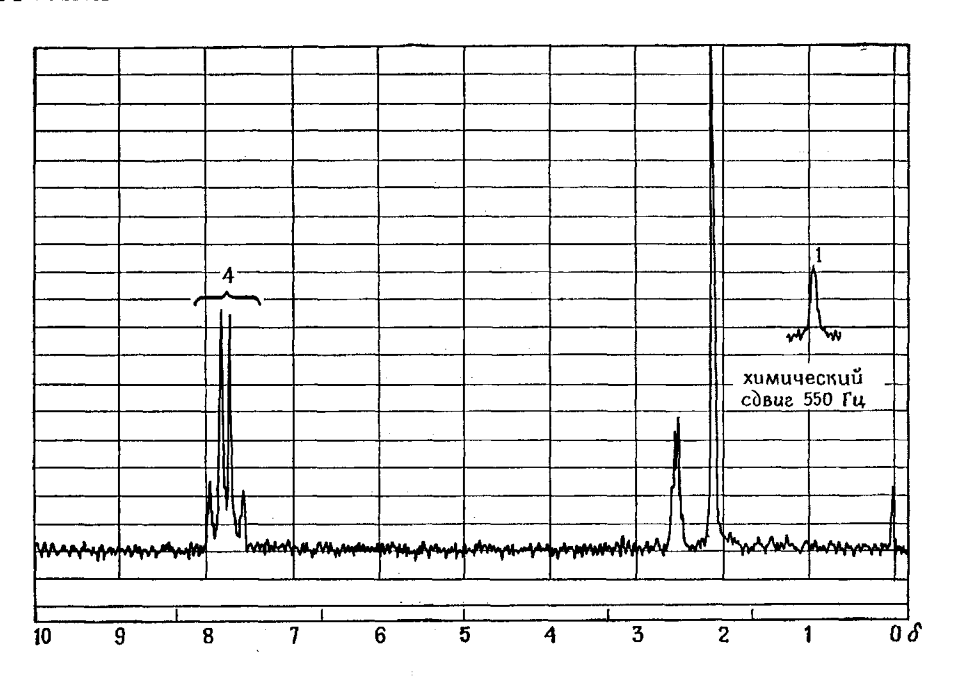



10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0 δ


600 Гц
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0 δ


химический
сдвиг 550 Гц
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0 δ


5
1
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0 δ


4
1
химический
сдвиг 550 Гц
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0 δ

20. СИНТЕЗ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫХ СВЯЗЕЙ ПРИ ПОМОЩИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И ДРУГИХ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

20.1. ВВЕДЕНИЕ

Мы уже отмечали сходство в химическом поведении альдегидов, кетонов и производных карбоновых кислот. Так, например, двойная связь углерод — кислород во всех трех случаях легко атакуется нуклеофилами. Различия между тремя перечисленными выше классами соединений вызваны тем, что в производных карбоновых кислот отщепляемые группы связаны с ацильным атомом углерода, в то время как в альдегидах и кетонах нет таких групп, присоединенных к карбонильному атому углерода.

В данной главе мы рассмотрим, как ведут себя альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и их производные в реакциях, в которых участвует атом углерода, находящийся в α-положении по отношению к двойной связи углерод — кислород. Сходство между карбонильными и ацильными соединениями во многом определяется подкисляющим действием ацильных групп на атомы водорода, связанные с α-углеродным атомом. Основное внимание будет уделено сложным эфирам, так как, хотя по своей кислотности они и уступают значительно аналогичным кетонам, они все же способны образовать карбанион по α-углеродному атому.

$$-\underset{\mathrm{H}}{\overset{|}{\underset{|}{C_\alpha}}}-\overset{\mathrm{O}}{\overset{\|}{C}}-R \quad \text{и} \quad -\underset{\mathrm{H}}{\overset{|}{\underset{|}{C_\alpha}}}-\overset{\mathrm{O}}{\overset{\|}{C}}-OR \qquad \text{H — кислый протон}$$

Эфирная группа стабилизирует соседний карбанион вследствие резонанса, как показано ниже. Поэтому атомы водорода у углеродного атома, занимающего α-положение по отношению к ацильной группе, приобретают кислые свойства.

$$R-\underset{\alpha}{\overset{\ominus}{\ddot{C}H}}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-O-R \longleftrightarrow R-\underset{\alpha}{CH}=\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}-OR \qquad \text{карбанион, стабилизированный сложноэфирной группой}$$

В данной главе мы подробно рассмотрим химию карбанионов, включая механизмы реакций, поскольку карбанионы сложных эфиров и других производных карбоновых кислот играют важную роль в синтетической органической химии. Именно сейчас вы познакомитесь с некоторыми наиболее важными методами образования новых углерод-углеродных связей.

Мы начнем обсуждение с химии α-галогенкислот и α-галогенэфиров. После этого мы рассмотрим несколько синтетических путей, ведущих к эфирам, содержащим другие функциональные группы, и среди них известные именные реакции в органической химии. Затем мы опишем несколько реакций, применяемых для создания сложного углеродного скелета. Это реакции на основе **ацетоуксусного эфира, малонового эфира** и **реакция присоединения Михаэля**. В этой главе мы познакомимся также с широко применяе-

мым методом синтеза алкенов — реакцией Виттига. Заканчивается глава обсуждением группы биологически активных кислот, известных под названием простагландинов.

20.2. СИНТЕЗ α-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ КИСЛОТ И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Обычно α-галогензамещенные кислоты и их производные получают, действуя на алифатическую кислоту галогеном (бромом или хлором) в присутствии каталитических количеств тригалогенида фосфора. Ниже дан один из возможных механизмов этой так называемой **реакции Гелля — Фольгарда — Зелинского.**

Общая схема реакции:

$$RCH_2CO_2H + Cl_2 \xrightarrow{PX_3} RCHClCO_2H + HCl$$

Механизм:

$$3RCH_2CO_2H + PX_3 \xrightarrow{1} 3RCH_2C(O)X + H_3PO_3$$

ацилгалогенид

$$RCH_2C(O)X \underset{}{\overset{2}{\rightleftarrows}} RCH{=}CX(OH) \xrightarrow[3]{Cl_2} RCHCl{-}C(O)X + HCl$$

енол ацилгалогенида; α-хлорацилгалогенид

$$RCH_2CO_2H + RCHClC(O)X \overset{4}{\rightleftarrows} RCHClCO_2H + RCH_2C(O)X$$

Роль тригалогенида фосфора заключается в том, чтобы превратить кислоту в ее галогенангидрид, который енолизируется легче, чем свободная кислота (стадия 1). Енол, образовавшийся из галогенангидрида (стадия 2), реагирует с хлором (или другим галогеном), давая α-хлорацилгалогенид (стадия 3). В результате равновесия, которое наступает между α-хлорацилгалогенидом и непрореагировавшей кислотой, получаются требуемая α-галогензамещенная кислота и дополнительное количество галогенангидрида (стадия 4). Именно благодаря равновесию между кислотой и α-галогенацилгалогенидом требуются лишь каталитические количества тригалогенида фосфора. Общий выход в этих реакциях может достигать почти 100%.

Примеры:

$$C_6H_{11}CO_2H + Cl_2 \xrightarrow[170\ °C]{PCl_3} C_6H_{10}Cl(CO_2H) \quad (94\%)$$

циклогексанкарбоновая кислота → α-хлорциклогексанкарбоновая кислота

$$C_6H_5CH_2CO_2H + Br_2 \xrightarrow[C_6H_6,\ \text{нагревание}]{PCl_3} C_6H_5CH(Br)CO_2H \quad (60\%)$$

фенилуксусная кислота → α-бромфенилуксусная кислота

$$CH_3(CH_2)_4CO_2H \xrightarrow[Br_2,\ 100\ °C]{PCl_3} CH_3(CH_2)_3CHBrCO_2H \quad (83\%)$$

капроновая кислота → α-бромкапроновая кислота

1. Циклогексанкарбоновая кислота реагирует с хлором при 270 °C (в отсутствие трихлорида фосфора), в результате чего образуются все возможные монохлорциклогексанкарбоновые кислоты. а) Напишите механизм этой реакции. б) Нарисуйте структурные формулы всех возможных продуктов и укажите те из них, которые способны существовать в виде энантиомеров.

2. Почему ацилгалогениды енолизируются легче свободных кислот? (*Примечание*: чтобы ответить на этот вопрос, рассмотрите влияние резонанса на устойчивость кислот и хлорангидридов.)

3. Предложите механизм превращения енола хлорангидрида кислоты в α-галогенпроизводное.

$$\gt C=C\begin{matrix}O-H\\ X\end{matrix} + X-X \xrightarrow[-X^{\ominus}]{-H^{\oplus}} -\underset{X}{\overset{|}{C}}-C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow X\end{matrix}$$

(*Примечание*: двойная связь енола действует в качестве нуклеофила.)

Рис. 20-1 Реакции α-галогензамещенных кислот и их производных.

Важная роль α-галогензамещенных карбоновых кислот связана с легкостью замещения галогена на нуклеофил.

$$R-\underset{X}{\overset{H}{C}}-CO_2H \xrightarrow{Nu^\ominus} R-\underset{Nu}{\overset{H}{C}}-CO_2H$$

Поэтому α-галогенкислоты можно легко превратить в различные производные карбоновых кислот. На рис. 20-1 показаны некоторые типичные реакции, в которые вступают α-галогензамещенные карбоновые кислоты. Обычные α-галогензамещенные сложные эфиры получают этерификацией α-галогензамещенных кислот, как показано ниже:

$$RCHCl-CO_2H \xrightarrow[\text{эфир}]{SOCl_2} RCHCl-COCl \xrightarrow{CH_3OH} RCHCl-CO_2CH_3$$

$$RCHCl-CO_2H \xrightarrow{CH_2N_2/\text{эфир}} RCHCl-CO_2CH_3$$

---

4. Напишите шесть специфических реакций превращения α-галогензамещенных карбоновых кислот в другие соединения и предложите механизм хотя бы для двух из этих реакций.

5. Напишите реакции синтеза важной аминокислоты аланина [$CH_3CH(NH_2)CO_2H$], исходя из этиленоксида и метилиодида в качестве единственных органических соединений.

20.3. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ОСНОВАНИЯМИ, — СИНТЕЗ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСЛОТ И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

В принципе алкилирование карбанионов может быть полезным способом синтеза сложного углеродного скелета:

$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}{:}^\ominus + R-L \longrightarrow -\overset{|}{\underset{|}{C}}-R + L^\ominus \quad \text{алкилирование карбаниона}$$

К сожалению, анионы обычных сложных эфиров алкилируются довольно редко, что объясняется низкой кислотностью этих эфиров, не позволяющей получить достаточную концентрацию аниона под действием основания типа этоксид-иона:

$$-\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR + B^\ominus \rightleftarrows -\underset{|}{\overset{\ominus}{\ddot{C}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR + BH$$

Однако β-кетоэфиры и β-диэфиры образуют карбанионы, отрицательный заряд которых стабилизируется двумя функциональными группами. Пример

этого приведен ниже.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt \underset{}{\overset{B^{\ominus}}{\rightleftarrows}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{\ominus}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt+BH$$

$$CH_3-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{\ominus}{\ddot{C}}}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-OEt \leftrightarrow CH_3-\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}=\underset{H}{C}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-OEt \leftrightarrow CH_3-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{C}=\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}-OEt$$

Эта дополнительная стабилизация карбанионов, получающихся из β-кетоэфиров и β-диэфиров, делает их полезными субстратами для алкилирования. Однако, прежде чем перейти к изучению реакций алкилирования, рассмотрим методы получения этих бифункциональных соединений.

СЛОЖНОЭФИРНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ КЛЯЙЗЕНА. Этиловый эфир ацетоуксусной кислоты (его называют также *ацетоуксусным эфиром*) получают при автоконденсации этилацетата в присутствии основания.

$$2CH_3CO_2C_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{\text{разб. HCl}} \underset{\text{ацетоуксусный эфир}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5} \quad (80\%)$$

По своему механизму эта реакция подобна альдольной конденсации, катализируемой основанием. И та, и другая представляют собой атаку стабилизированного резонансом карбаниона на двойную связь углерод — кислород. Они отличаются тем, что атакуемый ацильный атом углерода сложного эфира связан с отщепляемой группой.

Реакция начинается с образования карбаниона, стабилизированного соседней эфирной группой.

$$C_2H_5O-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightleftharpoons{Na^{\oplus}\ C_2H_5O^{\ominus}} C_2H_5O-\overset{:O:\ Na^{\oplus}}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H_2 \leftrightarrow C_2H_5O-\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}\ Na^{\oplus}}{\overset{|}{C}}=CH_2$$

Этот карбанион, действуя как нуклеофил, присоединяется по двойной связи углерод — кислород другой молекулы эфира. Получающийся промежуточный продукт затем отщепляет этоксид-ион с образованием β-кетоэфира $CH_3C(O)CH_2C(O)OC_2H_5$. Последний обладает кислыми свойствами, поскольку он образует карбанион, стабилизированный двумя двойными углерод-кислородными связями. В щелочных растворах, в которых осуществляется описываемая реакция, β-кетоэфир превращается в натриевую соль.

$$CH_3-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + C_2H_5O-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{C}H_2^{\ominus} \rightleftarrows CH_3-\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}(-\ddot{O}C_2H_5)-CH_2-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow{-\ominus OC_2H_5} CH_3-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

$$\xrightleftharpoons{\ominus OC_2H_5\ Na^{\oplus}} \left[CH_3-\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}Na^{\oplus}}{\overset{|}{C}}=CH-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \leftrightarrow CH_3-\overset{:O:\ Na^{\oplus}}{\overset{\|}{C}}-CH=\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}-OC_2H_5 \leftrightarrow CH_3-\overset{:O:\ Na^{\oplus}}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5\right]$$

натрацетоуксусный эфир

Вследствие кислотности атомов водорода метиленовой группы между двумя углерод-кислородными двойными связями в конце реакции необходи-

мо добавить разведенную кислоту: только тогда любой натрацетоуксусный эфир превратится в конечный продукт.

$$\underset{\text{натрацетоуксусный эфир}}{CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH=\overset{O^{\ominus}\,Na^{\oplus}}{\overset{|}{C}}-OC_2H_5} \xrightarrow{\text{разб. HCl}} \underset{\text{ацетоуксусный эфир}}{CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5}$$

Отметим, что метиленовая группа, содержащая атомы водорода, обладающие кислыми свойствами, и подобная метиленовой группе ацетоуксусного эфира, называется иногда «активной» или «реакционноспособной» метиленовой группой.

---

6. Почему следующая реакция не является важной побочной реакцией при получении ацетоуксусного эфира?

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5+{}^{\ominus}CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{\underset{CH_2-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-OC_2H_5}{\underset{|}{C}}}}-OC_2H_5 \xrightarrow{-OC_2H_5^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

Рассмотренная нами реакция является примером сложноэфирной конденсации **Кляйзена**. Она состоит в том, что сложный эфир, который содержит достаточно кислые протоны при атоме углерода в α-положении по отношению к эфирной ацильной группе, подвергается конденсации в присутствии основания, давая β-кетоэфир. Ацетоуксусный эфир — наиболее важный из β-кетоэфиров. Этим же методом можно получать любые другие замещенные β-кетоэфиры; единственное условие заключается в том, чтобы атомы водорода при α-углеродном атоме исходного сложного эфира обладали достаточно выраженными кислыми свойствами.

Общая схема реакции:

$$2R-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{\text{разб. HCl}} \underset{\beta\text{-кетоэфир}}{R-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{H}{\overset{|}{\underset{R}{\underset{|}{C}}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5}$$

Пример:

$$\underset{\substack{\text{этиловый эфир}\\\text{фенилуксусной}\\\text{кислоты}}}{C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5} \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow[\text{разб. HCl}]{} \underset{\text{этил-2,4-дифенил-3-оксобутаноат*}}{C_6H_5CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH(C_6H_5)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5}$$

---

* Кетогруппы сложных соединений называют также *оксо*-группами. Эти группы нумеруются подобно другим заместителям.

Механизм:

$$C_6H_5-\overset{H}{\underset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + {}^{\ominus}\!:\ddot{O}C_2H_5 \rightleftarrows C_6H_5-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + C_2H_5OH$$

$$C_6H_5-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + C_6H_5CH_2-\underset{:\ddot{O}}{\underset{\|}{C}}-\ddot{O}C_2H_5 \rightleftarrows C_6H_5-\overset{H}{C}(\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5)-\underset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{C}(C_6H_5CH_2)-\ddot{O}C_2H_5$$

$$\rightleftarrows C_6H_5-\overset{H}{C}(\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5)-C(=\ddot{O})-CH_2C_6H_5 + C_2H_5\ddot{O}:^{\ominus}$$

$$\rightleftarrows C_2H_5OH + C_6H_5-\overset{\ominus}{\ddot{C}}(\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5)-C(=\ddot{O})-CH_2C_6H_5$$

$$\xrightarrow{\text{разб. HCl}} C_6H_5-\overset{H}{C}(\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5)-C(=O)-CH_2C_6H_5$$

Перекрестной конденсацией Кляйзена называется конденсация двух различных сложных эфиров. Она обладает тем же недостатком, что и процессы альдольной конденсации с двумя разными альдегидами: подобные реакции не представляют ценности для синтеза, если оба сложных эфира содержат α-водородные атомы с приблизительно одинаковой кислотностью. При конденсации двух различных сложных эфиров, каждый из которых обладает кислыми атомами водорода, образуются все четыре возможных продукта.

$$R-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + R'-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}}$$

$$\to RCH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CHR'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

$$\to R'CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

$$\to RCH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

$$\to R'CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CHR'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

---

7. Объясните, почему при действии этоксид-аниона на этиловый эфир изомасляной кислоты не образуется 2,2,4-триметил-3-оксопентаноата, хотя это соединение можно получить в присутствии трифенилметид-натрия $[Na^{\oplus}(C_6H_5)_3C^{\ominus}]$, очень сильного основания

(*Примечание*: рассмотрите устойчивость продукта, который появляется в реакционной смеси.)

Для того чтобы *осуществить* перекрестную конденсацию по Кляйзену, необходимо, чтобы один эфир не содержал α-водородных атомов и был только акцептором карбаниона, в то время как другой сложный эфир, имеющий α-водородный атом, будет играть роль источника карбаниона. Автоконденсацию второго эфира удается почти полностью предотвратить, если добавить его к смеси образующегося агента ацилирования (т. е. акцептора карбаниона) и основания.

Общая схема реакции:

$$R_3C{-}C(=O){-}OC_2H_5 + R'{-}CH(R'){-}C(=O){-}OC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{\text{разб. HCl}}$$

$$\longrightarrow R{-}C(R)(R){-}C(=O){-}C(R')(R'){-}C(=O){-}OC_2H_5$$

Примеры:

$$C_6H_5{-}C(=O){-}OC_2H_5 + CH_3CH_2{-}C(=O){-}OC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{\text{разб. HCl}}$$

$$\longrightarrow C_6H_5{-}C(=O){-}CH(CH_3){-}C(=O){-}OC_2H_5$$

этил-2-метил-3-фенил-3-оксопропаноат

$$\underset{\text{этиленкарбонат}}{(H_2C{-}O)(H_2C{-}O)C{=}O} + CH_3CH_2{-}C(=O){-}OCH_3 \xrightarrow{CH_3O^{\ominus}} \xrightarrow{\text{разб. HCl}}$$

$$\longrightarrow HO{-}CH_2CH_2O{-}C(=O){-}CH(CH_3){-}C(=O){-}OCH_3$$

2-оксиэтилметил-2-метилпропандиоат

$$\underset{\text{диметилоксалат}}{CH_3O{-}C(=O){-}C(=O){-}OCH_3} + CH_3{-}C(=O){-}OC_2H_5 \xrightarrow{CH_3O^{\ominus}} \xrightarrow{\text{разб. HCl}}$$

$$\longrightarrow CH_3O{-}C(=O){-}C(=O){-}CH_2{-}C(=O){-}OCH_3$$

диметилоксалоацетат

Хорошо протекает перекрестная конденсация Кляйзена между кетонами и сложными эфирами. В этих реакциях карбанион образует кетон. Эфир подвергается атаке анионом, что приводит к образованию β-дикетона. Один из примеров показан ниже.

$$CH_3{-}C(=O){-}CH_3 + CH_3{-}C(=O){-}O{-}C_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{\text{разб. HCl}}$$

$$\longrightarrow CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$$

ацетилацетон

---

8. Напишите механизм перекрестной реакции Кляйзена между ацетоном и этилацетатом (приведена выше).

9. Напишите реакции конденсации двух различных сложных эфиров, которые дадут следующие соединения:

а) $HC(O)CH(CH_2CO_2C_2H_5)CO_2C_2H_5$

б) $C_6H_5C(O)CH_2CO_2C_2H_5$

Конденсация Дикмана представляет собой модификацию обычной конденсации Кляйзена, при помощи которой можно превратить сложный эфир двухосновной кислоты в *циклический* кетоэфир. Эта *циклизация* наиболее успешно применяется для получения пяти- и шестичленных циклов.

$$C_2H_5O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-(CH_2)_4-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{\text{разб. HCl}}$$

диэтиладипинат

$$\longrightarrow \text{(цикл: } C{=}O,\ H,\ CO_2C_2H_5)$$

2-карбэтоксициклопентанон

---

10. Напишите механизм приведенного выше превращения диэтиладипината в 2-карбэтоксициклопентанон.

11. Если проводить конденсацию Дикмана со сложным эфиром двухосновной кислоты, обладающим неэквивалентными α-положениями, ацилироваться будет менее замещенный α-углеродный атом, поскольку это даст более устойчивый енолят-анион кетоэфира. На основании этих данных предскажите, какой продукт образуется в результате реакции $H_5C_2O_2C(CH_2)_5CH(CH_3)CO_2C_2H_5$ с основанием и последующего подкисления.

КОНДЕНСАЦИИ ПЕРКИНА И КНЁВЕНАГЕЛЯ. Существуют два важных метода синтеза углерод-углеродной связи, использующих присоединение карбаниона, стабилизированного ацильной группой, к альдегидам. Эти реакции носят названия *конденсации Перкина* и *конденсации Кнёвенагеля*.

Данные реакции используются обычно для получения α,β-ненасыщенных кислот и сложных эфиров, а не β-диэфиров или β-кетоэфиров. Тем не менее мы рассмотрим их именно сейчас, так как по своему механизму они напоминают конденсацию Кляйзена; кроме того, сложные эфиры α,β-ненасыщенных кислот встретятся нам в разд. 20.5.

При **конденсации Перкина** анион ангидрида карбоновой кислоты соединяется с ароматическим альдегидом, давая в результате α,β-ненасыщенную кислоту. Для предотвращения побочных реакций в качестве основания обычно берут натриевую роль кислоты, соответствующей ангидриду.

Общая схема реакции:

$$ArCHO + RCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2R \xrightarrow[\text{нагревание}]{RCH_2CO_2^{\ominus}} ArCH=CR-\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$$

Пример

$$C_6H_5CHO + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{CH_3CO_2^{\ominus}} C_6H_5CH=CHCO_2H$$

коричная кислота

Механизм:

$$CH_3-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \ (Ac_2O) \xrightarrow[1]{\text{нагревание, NaOAc}} {}^{\ominus}:CH_2-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \leftrightarrow CH_2=\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}-O-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

$$C_6H_5CH{=}\ddot{O}: \ + \ {}^{\ominus}:CH_2-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-O-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow{2} C_6H_5-\underset{H}{\underset{|}{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{\overset{|}{C}}}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

$\xrightarrow{3}$ $\xrightarrow{4}$ $C_6H_5(H)C(-O-C(=O)CH_3)-CH(H)-C(=O)-\ddot{O}:^{\ominus}$ $\xrightarrow[5]{Ac_2O,\ -OAc^{\ominus}}$ $C_6H_5(H)C(-O-C(=O)CH_3)-CH(H)-C(=O)-O-C(=O)-CH_3$ ($^{\ominus}OAc$) $\xrightarrow{6}$ $C_6H_5CH=CH-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-O-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-CH_3 + {}^{\ominus}O-C(=O)CH_3$ $\xrightarrow{H_2O,\ 7}$ $C_6H_5CH=CHCO_2H$

(E) коричная кислота

Стадия 1. Образование аниона уксусного ангидрида; основанием служит уксуснокислый натрий.

Стадия 2. Присоединение аниона к альдегиду.

Стадии 3 и 4. Внутримолекулярная атака ангидридного конца молекулы образовавшимся алкоксид-ионом — внутримолекулярное ацетилирование.

Стадия 5. Ацетилирование карбоксилат-иона, полученного на стадии 4, уксусным ангидридом.

Стадия 6. Ацетат-ион, возникший на стадии 5, действует как основание и инициирует реакцию E2.

Стадия 7. Гидролиз ангидрида с образованием конечного продукта.

В реакции Кнёвенагеля альдегид атакуется анионом реакционноспособной метиленовой группы, который образуется, например, из сложного эфира β-дикарбоновой кислоты, в результате чего получается ненасыщенная кислота. Реакцию можно довести до конца, если все время отгонять воду по мере ее образования. В качестве основания, катализирующего реакцию, часто берут пиперидин ($C_5H_{11}N$).

Общая схема реакции:

$$ROC(O)CH_2C(O)OR + R'CHO \xrightarrow{\text{пиперидин}} R'(H)C{=}C(CO_2R)_2$$

Пример:

$$C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + CH_3CH_2CHO \xrightarrow{\text{пиперидин}}$$

диэтилмалонат — пропаналь

$$\longrightarrow CH_3CH_2(H)C{=}C(CO_2C_2H_5)_2$$

Механизм:

$$C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + \text{пиперидин} \rightleftarrows \text{пиперидиний}^{\oplus} + C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

диэтилмалонат пиперидиния

$$CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + {}^{\ominus}CH(CO_2C_2H_5)_2 \longrightarrow CH_3CH_2-\overset{O^{\ominus}}{C}H-CH(CO_2C_2H_5)_2$$

$$\xrightarrow{\text{пиперидиний}^{\oplus}} CH_3CH_2-\overset{OH}{C}H-CH(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{-H_2O} CH_3CH_2(H)C{=}C(CO_2C_2H_5)_2$$

---

12. Назовите продукты, из которых можно получить следующие соединения:

а) $CH_3CH_2CH{=}C(CO_2C_2H_5)_2$ в) $(CH_3CH_2)_2C{=}C(CN)CO_2C_2H_5$

б) $C_6H_5CH{=}C(CO_2CH_3)_2$ г) $C_6H_5CH{=}C(C(O)CH_3)CO_2C_2H_5$

20.4. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ОСНОВАНИЯМИ, — АЛКИЛИРОВАНИЕ

В предыдущем разделе мы рассмотрели четыре основных способа получения бифункциональных кислот или их производных. Теперь мы можем вернуться к задаче конструирования сложных углеродных скелетов при помощи различных реакций алкилирования. В этих реакциях алкилирования обычно используют карбанионы, получающиеся из сложных эфиров. В качестве источников карбанионов чаще всего применяются ацетоуксусный и малоновый эфиры: карбанионы этих эфиров образуются очень легко, а продукты

их алкилирования гладко превращаются (в результате гидролиза и последующего декарбоксилирования) соответственно в кетоны или кислоты.

СИНТЕЗЫ С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ. Анион ацетоуксусного эфира, который получают обычно, действуя на этот эфир этилатом натрия, можно алкилировать по α-углеродному атому путем реакции с алкилгалогенидом или алкилтозилатом.

Общая схема реакции:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{R-X} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

Пример:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{\ddot{C}H}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{CH_3I}$$

$$\longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}H}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

Продукт алкилирования еще содержит кислый протон, который может отщепляться под действием основания. Получающийся анион может снова алкилироваться. *В результате получается соединение, в котором оба метиленовых протона замещены.*

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{R'-X} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\underset{|}{\overset{R'}{\overset{|}{C}}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

алкилацетоуксусный эфир → диалкилацетоуксусный эфир

Ниже приведен пример:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_3}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_3}{\underset{|}{\overset{\ominus}{C}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow{CH_3CH_2Br}$$

$$\longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

этил-2-этил-2-метил-3-оксобутаноат

Моно- или диалкилацетоуксусный эфир подвергается гидролизу в разбавленной кислоте (например, серной), давая соответствующую β-кетокислоту, которая в свою очередь может декарбоксилироваться до кетона. Примером этого может служить превращение этил-2-этил-2-метил-3-оксобутаноата в 3-метил-2-пентанон.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}-CO_2C_2H_5 \xrightarrow{\text{разб. } H_3O^{\oplus}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H \xrightarrow[\text{нагревание}]{-CO_2}$$

эфир β-кетокислоты ⟶ β-кетокислота ⟶

$$\longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}-H$$

⟶ кетон

Эти реакции, исходным соединением в которых может служить почти любой эфир β-кетокислоты, представляют собой весьма важный синтетический метод, дающий самые разнообразные кетоны; кетоны же можно считать своего рода краеугольным камнем синтетической органической химии. Ниже представлена схема, включающая сложноэфирную конденсацию Кляйзена (стадия 1), алкилирование ацетоуксусного эфира (стадия 2), гидролиз и декарбоксилирование, в результате чего получается кетон.

$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 + CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[1]{\ominus OC_2H_5} \xrightarrow{\text{разб. HCl}} C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

$$\xrightarrow[2]{\text{а) } \ominus OC_2H_5;\ \text{б) } C_6H_5CH_2Br} C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_2C_6H_5}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[\text{нагревание; 3 и 4}]{H_3O^{\oplus}} C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_2C_6H_5$$

---

13. В присутствии сильной щелочи конденсация Кляйзена идет в обратном направлении.

Эта реакция носит название **обратной конденсации Кляйзена**. В результате ее эфир β-кетокислоты расщепляется с образованием двух молекул кислоты (в виде соли). а) Предложите механизм следующей реакции:

$$CH_3C(O)CH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} 2CH_3CO_2^{\ominus} + C_2H_5OH$$

б) Как можно использовать эту реакцию для получения пентановой кислоты, исходя из ацетоуксусного эфира и любых необходимых реагентов?

СИНТЕЗЫ С МАЛОНОВЫМ ЭФИРОМ. Атомы водорода метиленовой группы, находящейся между ацильными группами диэтилового эфира малоновой кислоты (его называют обычно *малоновым эфиром*), обладают кислотными свойствами и дают натриевую соль с этилатом натрия. Эту соль, натрмалоновый эфир, алкилируют путем нуклеофильного замещения типа S_N2, сходного с алкилированием ацетоуксусного эфира.

$$C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{\ominus}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \; Na^{\oplus} \xrightarrow{RX}$$

натрмалоновый эфир

$$\longrightarrow C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{R}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow[\text{б) } R'X]{\text{а) } C_2H_5-ONa} C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\overset{R'}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

α,α-диалкилмалоновый эфир

Синтезы с участием малонового эфира являются предпочтительным методом получения замещенных уксусных кислот RCH_2CO_2H и $RR'CHCO_2H$, так как он требует лишь двух дополнительных стадий — гидролиза и декарбоксилирования. Ни один из способов синтеза с участием ацетоуксусного (см. задачу 13) или малонового эфира, применяемых для получения карбоновых кислот, не дает такой замещенной уксусной кислоты, в которой вместо всех трех α-водородных атомов стояли бы алкильные группы: после декар-

боксилирования всегда остается один α-водородный атом.

$$CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R'}{\overset{R}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5 \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{разб. } H_2SO_4}$$

$$\longrightarrow HO_2C-\underset{R'}{\overset{R}{C}}-CO_2H \xrightarrow{160\ ^\circ C} H-\underset{R'}{\overset{R}{C}}-CO_2H+CO_2$$

---

14. Определите соединения, обозначенные буквами, в следующей последовательности реакций:

$$\left(C_2H_5O\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right)_2CH_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} А(NaC_7H_{11}O_4) \xrightarrow{CH_3CHBrCO_2C_2H_5}$$

$$\longrightarrow Б(C_{12}H_{20}O_6) \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{разб. NaOH, } H_2O} В(Na_3C_6H_5O_6) \xrightarrow{\text{разб. HCl}}$$

$$\longrightarrow Г(C_6H_8O_6) \xrightarrow{\text{нагревание}} Д(C_5H_8O_4)$$

20.5. РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ

Согласно наиболее общему определению, **реакция Михаэля** представляет собой сопряженное присоединение нуклеофила к α, β-ненасыщенным системам. Мы уже встречались с несколькими примерами сопряженного присоединения. Одним из них является сопряженное присоединение реактива Гриньяра к α,β-ненасыщенному кетону, показанное ниже. Вы, наверное, помните, что сопряженное присоединение реактивов Гриньяра облегчается солями одновалентной меди.

$$\xrightarrow[\text{Cu(I)}]{CH_3MgI} \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$$

(O; CH_3, O)

Ряд реакций сопряженного присоединения обсуждался в разд. 17.9. В данном разделе мы рассмотрим еще примеры сопряженного присоединения, поскольку *первоначально* реакция Михаэля * являлась катализируемым основанием присоединением вещества, содержащего активную метиленовую группу, к α,β-ненасыщенным эфирам и другим «активированным» ненасыщенным молекулам. Обобщенный пример реакции Михаэля *первоначального типа* показан ниже:

$$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \;+\; \diagdown C=C\diagup^{\overset{O}{\overset{\|}{C}}-} \xrightarrow{\text{основание}} \begin{matrix} -\overset{O}{\overset{\|}{C}}\quad H \\ \diagdown C \diagup \\ -\underset{O}{\underset{\|}{C}}\quad -\underset{|}{C}-\underset{H}{\underset{|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \end{matrix}$$

Иллюстрацией может служить присоединение малонового эфира к этиловому эфиру коричной кислоты

---

* *Michael A.*, J. Prakt. Chem. [2], 35, 349 (1887).

Общая схема реакции:

$$C_6H_5CH{=}CHCO_2C_2H_5 + CH_2(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} C_6H_5CH(CH(CO_2C_2H_5)_2){-}CH_2CO_2C_2H_5$$

этиловый эфир коричной кислоты; малоновый эфир

Механизм:

$$CH_2(CO_2C_2H_5)_2 + C_2H_5O^{\ominus} \rightleftarrows {}^{\ominus}CH(CO_2C_2H_5)_2 + C_2H_5OH$$

$$C_6H_5CH{=}CH{-}C(=O){-}OC_2H_5 + {}^{\ominus}CH(CO_2C_2H_5)_2 \longrightarrow \left[C_6H_5{-}CH(CH(CO_2C_2H_5)_2){-}\overset{\ominus}{C}H{-}C(=O){-}OC_2H_5 \longleftrightarrow C_6H_5{-}CH(CH(CO_2C_2H_5)_2){-}CH{=}C(O^{\ominus}){-}OC_2H_5 \right]$$

$$\xrightarrow{C_2H_5OH} C_2H_5O^{\ominus} + C_6H_5{-}CH(CH(CO_2C_2H_5)_2){-}CH_2{-}C(=O){-}OC_2H_5$$

Фундаментальное различие между конденсацией Кляйзена и реакцией Михаэля состоит в том, что в первом случае продукт реакции является более сильной кислотой, чем реагирующее вещество, а во втором — он представляет собой более слабую кислоту по сравнению с реагирующим соединением. Следовательно, для того чтобы довести до конца конденсацию Кляйзена, необходим избыток основания, в то время как высокие выходы в реакции Михаэля определяются низкой концентрацией основания.

РЕАКЦИЯ АННЕЛИРОВАНИЯ ПО РОБИНСОНУ. Реакция Михаэля в сочетании с альдольной конденсацией была применена для того, чтобы присоединить шестичленный цикл к углеродному скелету. Эта последовательность, получившая название **реакции аннелирования по Робинсону**, играет важную роль в синтезе полициклических молекул. На рис. 20-2 даны в качестве примера два синтеза: простой (А) и более сложный (Б), представляющий собой первые стадии получения в лабораторных условиях стероида эпиандростерона.

---

15. Назовите соединения А, Б, В и Г, которые участвуют в приведенных ниже реакциях.

$$\text{ацетон} \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{А}(C_6H_{10}O)$$

$$\text{А} + CH_2(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} \text{Б}(C_{13}H_{22}O_5) \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow \text{В}(C_{11}H_{16}O_4) \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2O/KOH} \text{Г}(C_9H_{11}O_4K) \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2O} \text{5,5-диметил-1,3-циклогександион}$$

Для полноты охвата реакций Михаэля ряд примеров сопряженного присоединения приведен на рис. 20-3. Все они представляют собой присоединение нуклеофила к акрилонитрилу $CH_2=CHCN$. В каждом случае

Рис. 20-2. Реакция аннелирования по Робинсону.

ключевым промежуточным продуктом является карбанион, стабилизированный циангруппой.

$$Nu^{\ominus} + H_2C=CH-CN \longrightarrow Nu-CH_2-\overset{\ominus}{C}H-C\equiv N: \longleftrightarrow Nu-CH_2-CH=C=N^{\ominus}$$

Все процессы, изображенные на рис. 20-3, называются реакциями цианэтилирования, так как они сводятся к введению в молекулу группы

$—CH_2CH_2CN$. *Цианэтилирование карбанионов представляет собой важный метод удлинения цепи на три атома углерода.*

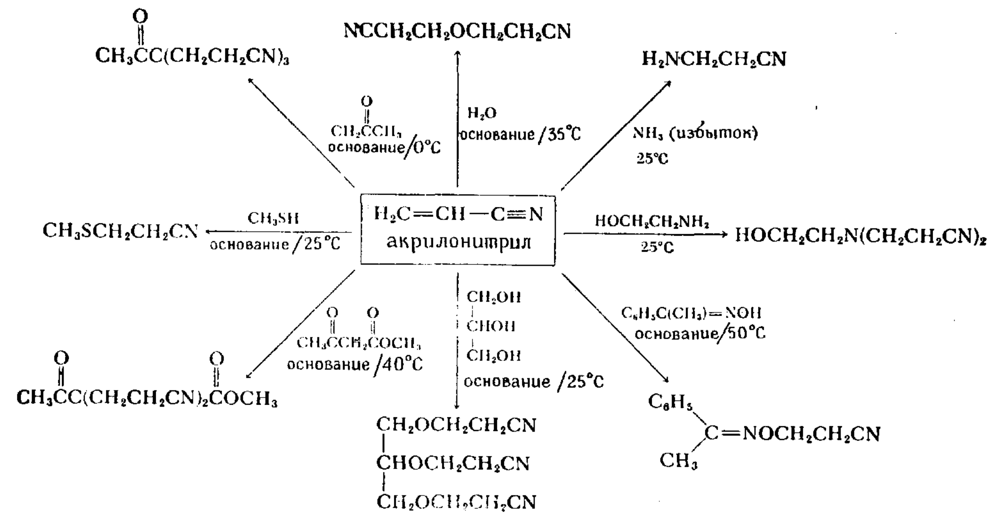


Рис. 20-3. Примеры реакций цианэтилирования. Выделению конечного продукта предшествует обработка кислотой.

---

16. Предложите механизм для трех реакций, приведенных на рис. 20-3.

17. Енамины могут служить нуклеофилами в реакции Михаэля. Примером этого является первая реакция в последовательности, приведенной ниже. Предложите механизм для обеих стадий этого процесса.

$$\text{1-(пирролидин-1-ил)-6-метилциклогексен} + CH_2{=}CHCN \xrightarrow[\text{нагревание}]{C_2H_5OH} \text{1-(пирролидин-1-ил)-6-метил-2-}(CH_2CH_2CN)\text{циклогексен} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow \text{2-метил-6-}(CH_2CH_2CN)\text{циклогексанон} \quad (65\%)$$

20.6. РЕАКЦИЯ РЕФОРМАТСКОГО

Альдегиды и кетоны взаимодействуют с α-бромэфирами в присутствии цинка. Окончательным продуктом этой реакции после обработки реакционного продукта разбавленной кислотой являются β-оксиэфиры.

Общая схема реакции:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R(H) + Br-\underset{R''}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-CO_2C_2H_5 \xrightarrow[C_6H_6]{Zn} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R-\underset{(H)R}{\underset{|}{\overset{HO}{\overset{|}{C}}}}-\underset{R''}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-CO_2C_2H_5$$

Пример:

$$BrCH_2CO_2C_2H_5 + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[C_6H_6]{Zn} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} CH_3-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}-CH_2CO_2C_2H_5$$

β-Оксиэфиры, подобно альдолям, легко дегидратируются, превращаясь в α,β-ненасыщенные эфиры. Поэтому подкисление на последней стадии надо проводить осторожно (разбавленной кислотой), иначе конечный продукт будет содержать двойную углерод-углеродную связь, а не оксигруппу.

$$CH_3-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}-CH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[\text{нагревание}]{H^{\oplus}} CH_3-\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}=CHCO_2C_2H_5 + H_2O$$

Чтобы избежать дегидратации, для подкисления можно использовать водный раствор хлорида аммония.

Два других примера реакции Реформатского приведены ниже.

$$BrZnCH_2CO_2C_2H_5 + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3-\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{\overset{\overset{OZnBr}{|}}{C}}-CH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow CH_3-\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}-CH_2-CO_2C_2H_5$$

этил-3-окси-3-метилпентаноат

$$CH_3-C_6H_4-CHO + Br\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}H-CO_2C_2H_5 \xrightarrow[\text{эфир-бензол}]{Zn} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow CH_3-C_6H_4-\underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}H-CO_2C_2H_5$$

этил-3-окси-2-метил-3-(4-метилфенил)-пропаноат

Механизм реакции Реформатского является предметом дискуссий. Многие факты свидетельствуют, по-видимому, в пользу образования цинковой соли енола эфира как ключевого промежуточного продукта.

$$-\underset{\underset{Br}{|}}{\overset{|}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \xrightarrow{Zn} -\overset{|}{C}=\overset{\overset{O-ZnBr}{|}}{C}-OC_2H_5$$

цинковая «соль» енола эфира

Эта соль затем реагирует с карбонильным соединением по циклическому механизму:

$$\text{Br–Zn–O–C(OC}_2\text{H}_5\text{)=C<} + \text{O=C<} \longrightarrow \text{Br–Zn–O–C<–C<–C(=O)–OC}_2\text{H}_5$$

20.7. РЕАКЦИЯ ВИТТИГА

Один из наиболее важных методов синтеза алкенов был предложен в 1942 г. Георгом Виттигом.

Реакция Виттига заключается в превращении карбонильной группы в двойную углерод-углеродную связь ($>C=O \rightarrow >C=CRR'$) под действием реактива Виттига — *илида*, содержащего положительно заряженный атом фосфора рядом с отрицательно заряженным атомом углерода. При взаимодействии *реактива Виттига* * с карбонильной группой атом углерода этой группы атакуется карбанионом, в результате чего образуется *бетаин* (нейтральная молекула с разделенными противоположными зарядами), который разлагается затем на алкен и фосфиноксид (R_3PO).

$$>C=\ddot{O} + R-\overset{\oplus}{P}(R)(R)-\overset{\ominus}{C}(R'')-R' \rightarrow -C(-O^{\ominus})-C(R'')(-\overset{\oplus}{P}R_3)-R' \rightarrow >C=C(R'')(R') + \text{фосфиноксид}$$

илид фосфора (реактив Виттига) — бетаин

Илид фосфора, о котором мы расскажем более подробно в гл. 24, получают в две стадии. Первая стадия представляет собой реакцию замещения типа S_N2 при действии фосфина (R_3P) на алкилгалогенид с образованием соли фосфония; на второй стадии образовавшаяся соль отдает протон основанию. Поскольку этот протон находится при атоме углерода, который был раньше связан с замещаемым атомом галогена, исходный алкилгалогенид может быть метилом, первичным или вторичным алкилом, но не третичным алкилом. Для того чтобы соль отдавала только один определенный протон, чаще всего берут трифенилфосфин [$(C_6H_5)_3P$].

$$R-C(R')(X)-H + (C_6H_5)_3P \longrightarrow R-C(R')(H)-\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3\;X^{\ominus} \xrightarrow{\text{основание}}$$

фосфониевая соль

$$\longrightarrow R-\overset{\ominus}{\ddot{C}}(R')-\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3$$

реактив Виттига

В качестве примера ниже показаны синтезы некоторых простых алкенов. Если могут образоваться *цис*- и *транс*-изомеры, преобладает обычно *транс*-изомер.

$$\text{А: } CH_3Br + (C_6H_5)_3P \longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-CH_3Br^{\ominus} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{C_6H_5Li}$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H_2 + C_6H_5-H + LiBr$$

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H_2 + \text{циклогексанон} \xrightarrow{\text{ТГФ}} \text{метиленциклогексан}\;(=CH_2) + (C_6H_5)_3PO$$

---

* Реактив Виттига часто изображают в виде фосфорана $R_3P=C(R')(R'')$, а саму реакцию считают проходящей через четырехцентровое переходное состояние.— *Прим. ред.*

$$\text{Б: } CH_2{=}CH{-}CH_2Cl + (C_6H_5)_3P \longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}CH_2CH{=}CH_2Cl^{\ominus} \xrightarrow[\text{ДМФ}]{CH_3ONa}$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{\ddot{C}}H{-}CH{=}CH_2$$

$$C_6H_5{-}CHO + (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{\ddot{C}}H{-}CH{=}CH_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2 + (C_6H_5)_3PO$$

Если отрицательный заряд илида в очень сильной степени делокализован резонансом или если карбанионный центр пространственно затруднен, илид не сможет атаковать данную карбонильную группу. Например (см. ниже), илид **А** не реагирует, как правило, с кетонами, а илид **Б** — даже с альдегидами.

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{C}}H{-}C({=}O){-}H \qquad (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{C}}(C_6H_5)_2$$

А **Б**

Иногда в реакции Виттига для получения реакционноспособного нуклеофила берут вместо фосфинов эфиры фосфористой кислоты [соединения типа $(RO)_3P$], которые взаимодействуют с эфирами α-галогенозамещенных кислот, давая фосфонаты $[(RO)_2P(O)R']$. (Обратите внимание на различие между этим процессом и обычной реакцией Виттига, в которой фосфин и галогенид образуют соль.)

$$\underset{\text{триэтиловый эфир фосфористой кислоты}}{(C_2H_5O)_3P} + BrCHRCO_2CH_3 \longrightarrow \underset{\text{фосфонат}}{C_2H_5O{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{\underset{OC_2H_5}{\underset{|}{P}}}}{-}CHR{-}CO_2CH_3} + C_2H_5Br$$

Если фосфонат содержит атом водорода при углеродном атоме радикала R′, стоящего рядом с атомом фосфора, он отдает этот протон основанию, что приводит к возникновению нуклеофильного карбаниона. (В классической реакции Виттига на этой стадии образуется илид.)

$$C_2H_5O{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{\underset{OC_2H_5}{\underset{|}{P}}}}{-}CHR{-}CO_2CH_3 \xrightarrow[\text{ДМЭ}]{NaH} \underset{\text{нуклеофильный карбанион}}{C_2H_5O{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{\underset{OC_2H_5}{\underset{|}{P}}}}{-}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{C}}R{-}CO_2CH_3}$$

Карбанион, образовавшийся из эфира фосфоновой кислоты, реагирует с карбонильным соединением почти так же, как илид, давая эфир α,β-ненасыщенной кислоты. Ниже показано превращение циклогексанона в этиловый эфир циклогексилиденуксусной кислоты при помощи модифицированной реакции Виттига. Этот α,β-ненасыщенный эфир можно использовать для дальнейших синтезов. Например, его можно было бы использовать в качестве субстрата в реакции Михаэля.

$$(C_2H_5O)_3P + BrCH_2CO_2C_2H_5 \longrightarrow (C_2H_5O)_2\overset{:O:}{\overset{\|}{P}}{-}CH_2{-}CO_2{-}C_2H_5 + C_2H_5Br$$

$$\downarrow \text{NaH/ДМЭ}$$

NaH/ДМЭ

$$(C_2H_5O)_2\overset{\overset{:O:}{\|}}{P}-\overset{\ominus}{\underset{\bullet\bullet}{C}}H-CO_2C_2H_5 \xrightarrow[-(C_2H_5O)_2PO_2^{\ominus}]{\text{циклогексанон}} \text{C}_6\text{H}_{10}{=}CHCO_2C_2H_5$$

этиловый эфир циклогексилиденуксусной кислоты (70%)

Существует много других вариаций классической реакции Виттига, однако мы не имеем возможности подробно рассмотреть их. Отметим лишь, что в результате взаимодействия с илидом, синтезированным из хлорметилметилового эфира, кетоны превращаются в альдегиды, которые содержат на один атом углерода больше, чем исходный кетон. В качестве примера ниже приведено получение формилциклогексана (циклогексанкарбоксальдегида).

$$\text{циклогексанон} + (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{\dot{C}}HOCH_3 \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_{10}{=}CHOCH_3 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \text{C}_6\text{H}_{11}CHO$$

виниловый эфир (71%) — формилциклогексан (84%)

---

18. Напишите реакции карбонильных соединений с илидами, в результате которых образуются следующие продукты:

а) 1-бутен
б) 2-бутен
в) этилиденциклогексан
г) 1,1-дифенилэтен
д) 1,2-дифенилэтен
е) метил-3-метилбутеноат

20.8. АЦИЛОИНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

В **ацилоиновой конденсации** не участвует атом углерода, который находится в α-положении по отношению к ацильному атому углерода. Поэтому обсуждение ацилоиновой конденсации в главе, посвященной ацилированию и алкилированию карбанионов, может быть, не совсем правомерно. Тем не менее мы коротко остановимся на этой реакции, поскольку она является одним из важнейших методов образования новых углерод-углеродных связей; кроме того, реакционноспособными группами в данном случае служат сами сложноэфирные группировки.

В отсутствие донора протонов сложный эфир реагирует с металлическим натрием, давая радикал-анион. Если взять эфир двухосновной кислоты, два радикала могут димеризоваться, образуя диалкил-α-оксикетон, или *ацилоин*. (Аналогичные соединения в ароматическом ряду называются *бензоинами*.) Поскольку радикал-анионы образуются на поверхности металла, радикалы эфиров оказываются рядом друг с другом, способствуя циклизации (а не полимеризации). При помощи ацилоиновой конденсации можно получать циклы, содержащие свыше шести атомов углерода.

Общая схема реакции:

α,ω-диэфир $\xrightarrow{Na} \xrightarrow{H_2O}$ α-оксикетон (ацилоин)

Пример:

Механизм.

$-2C_2H_5ONa$

ацилоин ендиол

20.9. ЦИКЛ КРЕБСА

Около ста лет назад была высказана мысль, что биологические реакции, протекающие при усвоении пищи, напоминают сгорание органических молекул. Действительно, конечным результатом как биологического окисления, так и сгорания являются одни и те же процессы: образуются углекислый газ, вода и энергия, а также потребляется кислород. Однако, в то время как при обычном сгорании органических соединений, например глюкозы, выделяется очень немного полезной энергии, биологическое окисление глюкозы идет в несколько стадий, а энергию, которая при этом освобождается, организм запасает в виде так называемых макроэргических соединений. Ведущую роль среди таких соединений играет аденозинтрифосфат, широко известный под названием АТФ. В настоящем разделе мы рассмотрим наиболее важную

группу реакций, которые в конечном итоге дают АТФ. Эти реакции связаны с окислением жиров и сахаров, а также, если это необходимо, белков. Последовательность данных реакций носит несколько названий: **цикл Кребса, цикл трикарбоновых кислот, цикл лимонной кислоты.** Этими реакциями завершается обычно аэробное окисление органических молекул в живых организмах.

Функция цикла Кребса заключается в том, чтобы снабжать дыхательную цепь электронами (об этом мы расскажем более подробно в гл. 23). Реакции дыхательной цепи и цикла Кребса протекают в субклеточных структурах — митохондриях — и сводятся к восстановлению кислорода до воды. Связь между циклом Кребса и другими процессами превращения биологических молекул показана схематически на рис. 20-4.

Все биохимические реакции превращения молекул в цикле Кребса представлены на рис. 20-5. Если мы начнем с «верхней» части цикла, то увидим, что прежде всего ацетилкофермент А реагирует со щавелевоуксусной

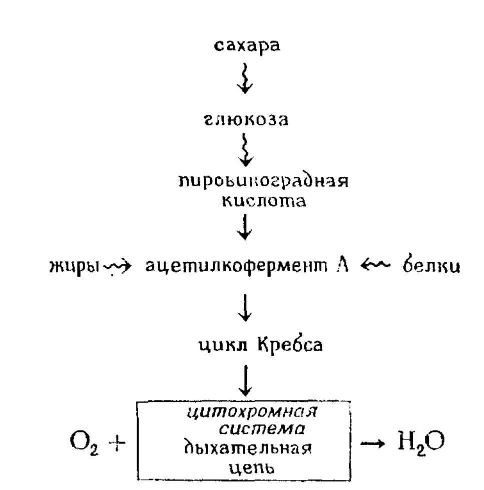


Рис. 20-4. Роль цикла Кребса в метаболизме жиров, белков и сахаров.

кислотой, давая первую трикарбоновую кислоту в цикле — лимонную. В результате дегидратации — регидратации лимонная кислота превращается в изолимонную, которая затем окисляется до щавелевоянтарной кислоты. Декарбоксилирование, сопровождаемое окислительным декарбоксилированием, приводит к возникновению янтарной кислоты из щавелевоянтарной. Янтарная кислота дегидрируется до фумаровой, из которой затем образуется яблочная кислота. Ее окисление до щавелевоуксусной кислоты завершает цикл и дает возможность вступить в реакцию еще одной молекуле ацетилкофермента А. В конечном итоге цикл Кребса превращает ацетильную группу ацетилкофермента в CO_2 с выделением энергии; суммарное уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$H_3CO_2H + 2H_2O \longrightarrow 2CO_2 + 8H^{\oplus} + 8e^{\ominus}$$

Хотя цикл Кребса изучен достаточно подробно, мы не будем рассматривать все его стадии, так как это не входит в задачу нашей книги. Мы коснемся лишь тех реакций, которые имеют отношение к материалу, изложенному в настоящей и предыдущей главах. В ряде случае нам придется забежать вперед и рассказать о том, о чем речь пойдет только в последующих главах.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ АЦЕТИЛКОФЕРМЕНТА А. Превращение пировиноградной кислоты в ацетилкофермент А — это сложный процесс, в котором занято несколько ферментов и промежуточных продуктов. Ацетилкофер-

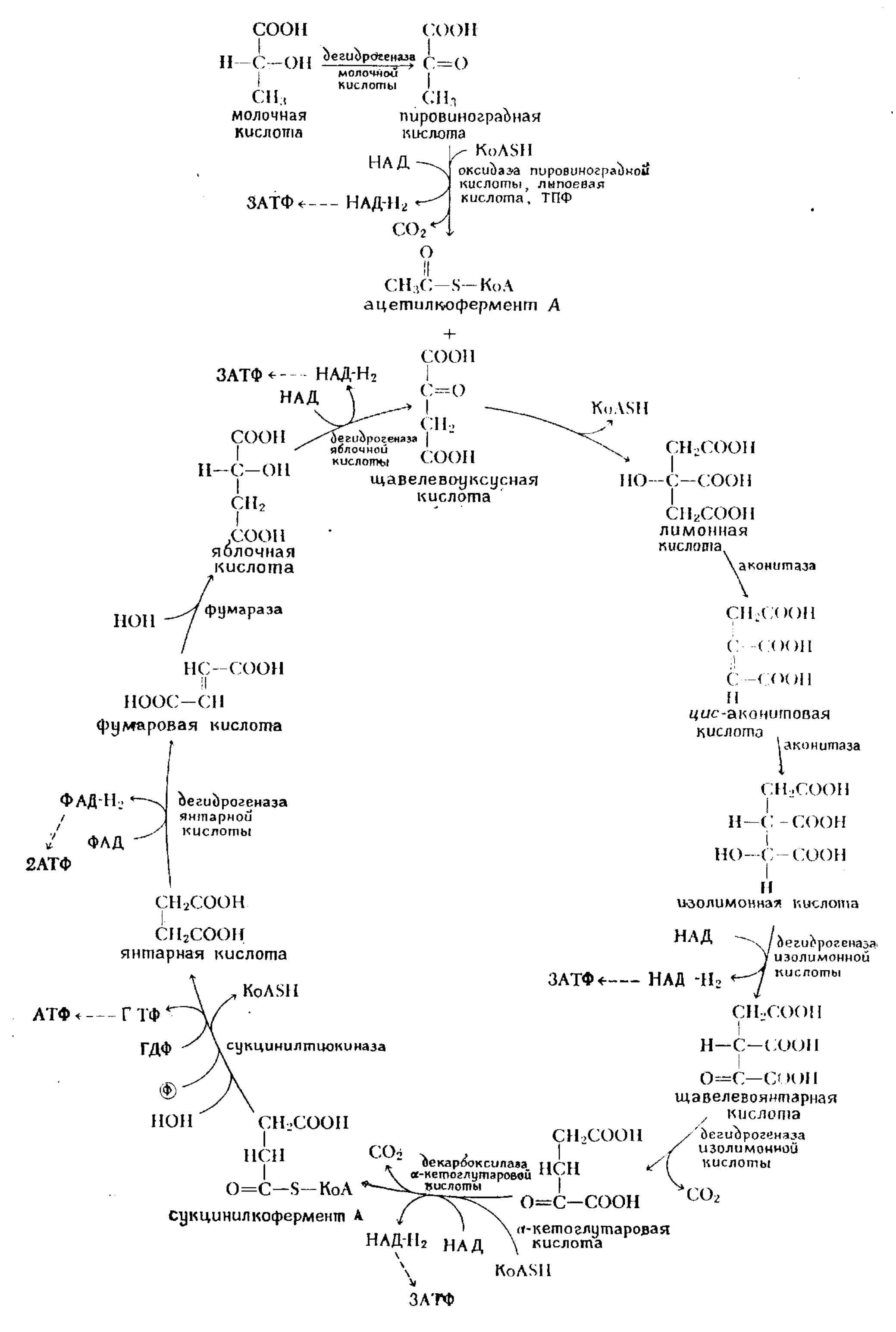


Рис. 20-5. Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот).

мент А образуется вне цикла Кребса, давая возможность сахарам (углеводам) принять участие в цикле.

Процесс начинается с образования реакционноспособного α-оксипроизводного из пировиноградной кислоты и сложной молекулы тиаминпирофосфата (ТПФ). В результате потери диоксида углерода возникает аддукт ацетальдегида с тиаминпирофосфатом. Этот аддукт, или «активный альдегид», взаимодействует с липоевой кислотой, давая ацетилдигидролипоевую кислоту, — тиоэфир уксусной кислоты.

$$\underset{\text{пировиноградная кислота}}{CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CO_2H} + \text{ТПФ} \longrightarrow \underset{\text{активный альдегид}}{\left[CH_3-\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-\text{ТПФ}\right]} + CO_2$$

$$\downarrow \; \underset{\text{липоевая кислота}}{\text{H}_2\text{C}(\text{S–S})(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}}$$

$$\underset{\text{ацетилдигидролипоевая кислота}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}-SCH_2CH_2CH(SH)(CH_2)_4CO_2H}$$

В результате реакции переацилирования (сложноэфирного обмена, или переэтерификации) между ацетилдигидролипоевой кислотой и коферментом А образуется ацетилкофермент А и дигидролипоевая кислота.

$$\underset{\text{ацетилдигидролипоевая кислота}}{CH_3C(O)S-CH_2CH_2CH(SH)(CH_2)_4CO_2H} + \text{KoASH} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{ацетилкофермент А}}{\text{KoASC(O)CH}_3} + \underset{\text{дигидролипоевая кислота}}{HSCH_2CH_2CH(SH)(CH_2)_4CO_2H}$$

СИНТЕЗ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ. Реакция ацетилкофермента А со щавелевоуксусной кислотой, приводящая к образованию лимонной кислоты, нуждается в ферменте (*синтазе лимонной кислоты*), хотя эта реакция есть не что иное, как смешанная конденсация, где ацетилкофермент А служит источником карбаниона (или его эквивалента). В результате той же реакции регенерируется кофермент А.

$$\text{KoASC(O)CH}_3 + HO_2CC(O)CH_2CO_2H \xrightarrow[\text{лимонной кислоты}]{\text{синтаза}}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{лимонная кислота}}{HO_2CC(OH)(CH_2CO_2H)CH_2CO_2H} + \text{KoASH}$$

Как видно из этой реакции, тиоэфиры, например ацетилкофермент А, легче подвергаются конденсации, чем обычные сложные эфиры. Повышенная реакционная способность тиоэфиров объясняется тем, что они обладают меньшей резонансной энергией по сравнению с обычными сложными эфирами и, следовательно, легче образуют енолы и еноляты (см. задачу 19).

19. Почему резонанс, показанный ниже, имеет большее значение в случае сложных эфиров (А), чем для тиоэфиров (Б)?

$$\text{А:}\quad -\overset{\overset{:O:}{\|}}{C}-\ddot{O}-R \longleftrightarrow -\overset{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{|}}{C}=\overset{\oplus}{O}-R$$

$$\text{Б:}\quad -\overset{\overset{:O:}{\|}}{C}-\ddot{S}-R \longleftrightarrow -\overset{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{|}}{C}=\overset{\oplus}{S}-R$$

б) Поскольку резонанс Б не существен для тиоэфиров, ответьте, какие резонансные структуры важны для них. в) Ответив на вопрос «б», объясните, почему тиоэфиры легко подвергаются нуклеофильной атаке. г) Нарисуйте резонансные структуры аниона, получаемого из $CH_3C(O)SC_6H_5$. д) Используя ответы на предыдущие вопросы, объясните, почему тиоэфиры являются хорошими ацилирующими и алкилирующими агентами.

ИЗОМЕРИЗАЦИЯ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ. В результате ряда реакций дегидратации — регидратации лимонная кислота через *цис*-аконитовую кислоту превращается в изолимонную. Все три кислоты находятся в равновесии друг с другом, но изолимонная кислота непрерывно удаляется из этой смеси, тем самым способствуя функционированию цикла Кребса.

ОКИСЛЕНИЕ ИЗОЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ. Изолимонную кислоту можно рассматривать как сложный спирт, а ее превращение в щавелевоянтарную кислоту — как окисление вторичного спирта до кетона.

Как мы уже отмечали в гл. 17, такие реакции нуждаются в НАД$^{\oplus}$ * в качестве окислителя.

$$HO_2CCH(CH_2CO_2H)CH(OH)CO_2H + НАД^{\oplus} \xrightarrow{\text{фермент}} HO_2CCH(CH_2CO_2H)C(O)CO_2H + НАД\text{-}H + H^{\oplus}$$

изолимонная кислота → щавелевоянтарная кислота

ОБРАЗОВАНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ. Как и всякая β-кетокислота, щавелевоянтарная кислота легко декарбоксилируется, давая α-кетоглутаровую кислоту. Подобно другой α-кетокислоте — пировиноградной,— α-кетоглутаровая кислота подвергается в клетке декарбоксилированию, образуя ацилированное производное кофермента А — в данном случае сукцинилкофермент А. При гидролизе сукцинилкофермента А получается янтарная кислота.

$$\underset{\text{α-кетоглутаровая кислота}}{HO_2CCH_2CH_2C(O)CO_2H} + KoASH \rightarrow \underset{\text{сукцинил-КоА}}{HO_2CCH_2CH_2C(O){-}SKoA} + CO_2$$

РЕАКЦИИ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ЛИМОННУЮ. Под действием фермента янтарная кислота дегидрируется до фумаровой, которая в результате присоединения по ее двойной связи молекулы воды превращается в яблочную кислоту. Подобно изолимонной кислоте, яблочную кислоту можно рассматривать как сложный спирт, который окисляется НАД$^{\oplus}$, в данном случае в щавелевоуксусную кислоту. Если эта кислота соединится со второй молекулой ацетилкофермента А, весь цикл начнется снова.

$$\underset{\text{янтарная кислота}}{HO_2CCH_2CH_2CO_2H} \xrightarrow{[ФАД]} \underset{\text{фумаровая кислота}}{HO_2CCH{=}CHCO_2H} \xrightarrow{HOH} \underset{\text{яблочная кислота}}{HO_2CCH(OH)CH_2CO_2H}$$

* Поскольку атом азота в молекуле НАД несет единичный положительный заряд, обычно пользуются сокращением НАД$^{\oplus}$. Восстановленную форму этого соединения всегда обозначают НАД-Н, так как она не несет положительного заряда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Если взять молекулу сахара глюкозы ($C_6H_{12}O_6$) и подвергнуть ее биологическому окислению, четыре молекулы диоксида углерода образуются в цикле Кребса, а две — в процессе превращения пировиноградной кислоты в ацетилкофермент А. (Каждая молекула глюкозы дает две молекулы пировиноградной кислоты, см. рис. 18-1.) Однако только 10% всей энергии, которая выделяется при аэробном (т. е. требующем присутствия кислорода) расщеплении глюкозы, приходится на цикл Кребса; остальная энергия образуется в *дыхательной цепи*, где в результате взаимодействия между НАД-Н и O_2 получаются НАД и H_2O.

$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CH_3C(O)CO_2H$
глюкоза — пировиноградная кислота

$2CH_3C(O)CO_2H \rightarrow$ 2 ацетил-КоА + $2CO_2$ + 2 KoASH

ацетил-КоА → (цикл Кребса) → $4CO_2$

Цикл Кребса может служить примером двух уровней катализа в биологических системах. Во-первых, это ряд ферментов, которые катализируют различные реакции. Во-вторых, весь процесс в целом является каталитическим, так как одна молекула щавелевоуксусной кислоты заставляет функционировать много молекул ацетилкофермента А.

20.10. ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Простагландины были открыты около 45 лет назад, но лишь в течение двух последних десятилетий стало ясно, какую важную роль они играют в живых организмах. Толчком к этому отчасти послужило установление структуры первого простагландина в 1962 г. Только в 1968 г. удалось осуществить синтез простагландинов. О растущем интересе к простагландинам можно судить хотя бы по тому, что в 1965 г. было опубликовано всего 68 статей, посвященных этим соединениям, а в 1971 г. — уже 521 статья.

Что же такое простагландины (сокращенно ПГ)? С химической точки зрения — это производные эйкозановой кислоты (C_{20}-карбоновой кислоты), содержащие циклопентановое кольцо. Многочисленные природные простагландины образуются, по-видимому, из так называемых первичных простагландинов: $ПГЕ_1$, $ПГF_{1a}$, $ПГЕ_2$, $ПГF_{2a}$, $ПГЕ_3$ и $ПГF_{3a}$. (Простагландины обозначают буквами А, В, Е и F в зависимости от природы функциональных групп.) Первичные простагландины возникают из трех ненасыщенных жирных кислот (по два из каждой кислоты): (8Z, 11Z, 14Z)-эйкозатриеновой кислоты, (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-эйкозатетраеновой кислоты и (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-эйкозапентаеновой кислоты. Потребность живых организмов в ненасыщенных жирных кислотах, поступающих вместе с пищей, вызвана отчасти тем, что эти кислоты участвуют в биосинтезе простагландинов.

8Z, 11Z, 14Z-эйкозатриеновая кислота → $ПГЕ_1$, $ПГF_{1a}$

(структурные формулы: COOH, O, OH, H, OH; $ПГЕ_1$; $ПГF_{1a}$)

Ниже *в сокращенном виде* показан синтез одной пары первичных простагландинов ПГЕ$_1$ и ПГF$_{1\alpha}$. На этой схеме диаллильный радикал, образующийся в результате потери водородного атома, реагирует с RO· и молекулярным кислородом, давая предшественник ПГ, который содержит циклопентановое кольцо. При окислении связи C9—H в этом предшественнике получается ПГЕ$_1$, а при восстановлении связи O—O — ПГF$_{1\alpha}$.

Для того чтобы изучать простагландины, надо располагать ими в достаточных количествах *. Вот почему во многих лабораториях разрабатывают методы синтеза этих соединений, исходя из не очень сложных продуктов. Ниже даны основные стадии лабораторного синтеза ПГЕ$_1$.

Простагландины обладают разнообразной (нередко весьма сложной) физиологической активностью. Основное их действие состоит в том, что они вызывают сокращение гладкой мускулатуры, в связи с чем их иногда применяют для стимуляции аборта; правда, во многих случаях введение простагландинов в организм сопровождается неприятными побочными эффектами (тошнотой, расстройством желудка). Есть основания полагать, что противозачаточное действие внутриматочных средств, по крайней мере отчасти, основано на их способности повышать местную концентрацию простагландинов.

Простагландины контролируют не только процессы рождаемости. Они играют, по-видимому, какую-то роль в воспалительных процессах, свертывании крови, гипертонической болезни, регуляции менструальных циклов, астме и образовании язвы желудка. Организм человека содержит больше всего простагландинов в сперме; по-видимому, ПГ необходимы для эрекции и эйякуляции у мужских особей. (Один из видов бесплодия может быть вызван отсутствием простагландинов Е.) Установлено, что кризы серповидноклеточной анемии (периоды, сопровождающиеся острой болью) обусловлены простагландинами. Даже действие аспирина, столь широко распространенного лекарственного препарата, может быть связано с его влиянием на содержание простагландинов в организме. Механизм действия простагландинов еще далеко не выяснен. Есть основания считать, что эти соединения играют важную роль в поддержании гормональной активности. Активность самих простагландинов поистине удивительна: растворы, содержащие всего

* Недавно было обнаружено, что морской коралл *Plexaura homomalla*, широко распространенный в Карибском море, содержит около 0,75% ПГF$_{2a}$. Очевидно, ПГF$_{2a}$ выполняет в коралле какую-то защитную функцию.

13—01001

1 нг (одну миллиардную долю грамма) ПГ в 1 мл, способны вызывать сокращение гладкой мускулатуры. Изучение простагландинов, безусловно, занимает передовые рубежи органической химии, биохимии и медицины.

---

20. Рассмотрите структуры различных простагландинов, о которых мы вам рассказали в этом разделе, и скажите, что означают цифры 1, 2 и 3, стоящие внизу их наименований.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Аденозинтрифосфат. Сложное соединение, встречающееся в клетках живого организма, которое наряду с выполнением прочих функций переносит фосфатные группы («фосфорилирование»). Сокращенное название — АТФ. В живых системах экзергонический гидролиз АТФ нередко сопряжен со второй эндергонической реакцией. Энергия, которая освобождается при гидролизе АТФ, «запускает» эндергонический процесс. Вот почему АТФ относят к «макроэргическим» соединениям, которые запасают химическую энергию, необходимую для протекания многих биологических процессов.

$$HO-\overset{\ominus:\ddot{O}:}{\underset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{P^{\oplus}}}}}-O-\overset{\ominus:\ddot{O}:}{\underset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{P^{\oplus}}}}}-O-\overset{\ominus:\ddot{O}:}{\underset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{P^{\oplus}}}}}-O-CH_2-(\text{рибоза: H, H, H, H; OH, OH})-\text{аденин}(NH_2)$$

АТФ

Активированная метиленовая группа. Метиленовая группа, атомы водорода которой отличаются повышенной кислотностью. Когда основание отнимает эти атомы, возникающие анионы стабилизируются резонансом. Ниже показаны фрагменты некоторых молекул, содержащие активированные метиленовые группы.

$$NC-CH_2-CN \qquad NC-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O- \qquad -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \qquad -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$$

Ацилоиновая конденсация. Восстановительная димеризация сложных эфиров с образованием α-оксикетонов. Реакция протекает в присутствии металлического натрия, по-видимому, на его поверхности. Основным промежуточным соединением является ендиол.

$$2R-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-OR \xrightarrow[\text{толуол}]{Na} R-\underset{\ominus O}{\underset{|}{C}}=\underset{O^{\ominus}}{\underset{|}{C}}-R \ (Na^{\oplus}\ Na^{\oplus}) \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{ендиол}}{R-\underset{HO}{\underset{|}{C}}=\underset{OH}{\underset{|}{C}}-R} \rightleftarrows \underset{\alpha\text{-оксикетон}}{R-\underset{HO}{\underset{|}{C}}-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-R}$$

Аэробное окисление. Превращение ацетильной группы ацетилкофермента А в диоксид углерода и воду в результате сложного процесса, существенной частью которого является цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Это окисление называется аэробным, так как кислород в конечном итоге восстанавливается до воды * (см. рис. 20-4).

Дыхательная цепь. Последовательность обратимых окислительно-восстановительных реакций, приводящая к восстановлению молекулярного кислорода. Электроны для восстановления поступают из цикла лимонной кислоты. Энергия, которая освобождается при функционировании дыхательной цепи, идет на синтез АТФ. Дыхательная цепь будет рассмотрена подробно в гл. 23.

Илид. Молекула, содержащая соседние противоположные заряды, в которых делокализация пары электронов отрицательно заряженного центра происходит в результате взаимодействия с *d*-орбиталью положительно заряженного центра в илиде фосфора.

---

* Точнее, при аэробном окислении конечным акцептором электронов служит молекулярный кислород в отличие от анаэробного окисления, при котором таким акцептором являются другие молекулы.— *Прим. перев.*

Илиды, *d*-орбитали и т. п. мы рассмотрим более подробно в гл. 24.

$$-\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}- \leftrightarrow -P=C- \quad \text{илид фосфора}$$

Конденсация Перкина. Конденсация ангидрида, ароматического альдегида и натриевой (или калиевой) соли кислоты, соответствующей этому ангидриду. Конечным продуктом реакции является обычно α,β-ненасыщенная кислота.

$$Ar-CHO + RCH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2R \xrightarrow[180^\circ C]{RCH_2CO_2^{\ominus}} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} ArCH=CRCO_2H$$

Реакция Виттига. Реакция альдегида или кетона с фосфорным илидом, в результате которой образуется алкен. Это один из основных методов синтеза алкенов.

Реакция Гелля — Фольгарда — Зелинского. Превращение карбоновой кислоты в ее α-галогенпроизводное под действием галогена и каталитических количеств тригалогенида фосфора.

$$X_2 + -\overset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-CO_2H \xrightarrow{PX_3} -\overset{X}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-CO_2H + HX$$

Реакция Михаэля. В широком смысле — любая реакция присоединения по 1,4-связям (по сопряженным двойным связям). В строгом смысле — 1,4-присоединение стабилизированного резонансом карбаниона по сопряженной двойной связи (например, енона или эфира α,β-ненасыщенной кислоты).

Реакция Реформатского. Реакция альдегида или кетона с α-бромэфиром и цинком с образованием β-оксиэфира. Промежуточным продуктом реакции является цинковая соль енола, образующегося из эфира.

$$-\overset{Br}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-C(=O)OC_2H_5 + Zn \xrightarrow{C_6H_6} >C=C(OZnBr)OC_2H_5$$

При дегидратации образовавшегося эфира β-оксикислоты в результате нагревания с минеральной кислотой получается эфир α,β-ненасыщенной кислоты.

Сложноэфирная конденсация Кляйзена. Реакция 2 молей сложного эфира с основанием (обычно с алкоксид-ионом), дающая эфир β-кетокислоты. Исходный продукт должен содержать протон в α-положении по отношению к сложноэфирной группе.

$$2-\overset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR \xrightarrow{OR^{\ominus}} -\overset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR + ROH$$

Тиаминпирофосфат. Производное витамина B_1 (тиамина).

$$\text{(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)}-CH_2-\overset{\oplus}{N}(=CH-)-C(CH_3)=C-CH_2-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{\ominus})-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{\ominus})-O^{\ominus}$$

тиаминпирофосфат

Цикл лимонной кислоты. Последовательность реакций, которая начинается с превращения щавелевоуксусной кислоты в лимонную при участии ацетилкофермента А; в конечном итоге образуются 2 моля диоксида углерода (что соответствует двум атомам углерода, присоединившимся к щавелевоуксусной кислоте). Эту последовательность реакций называют циклом, так как на последней стадии регенерируется щавелевоуксусная кислота. Процесс изображен на рис. 20-5 и называется также циклом Кребса или циклом трикарбоновых кислот.

Цитохромы. Группа сложных белков, локализованных в митохондриях, которые играют важную роль в процессах биологического окисления. Лучше всего изучен цитохром *c* (молекулярная масса 12 400). Цитохромы осуществляют конечные реакции окислительного метаболизма пищи.

ЗАДАЧИ

21. Приведите *конкретные* примеры следующих реакций:

а) конденсация Кляйзена
б) конденсация Перкина
в) альдольная конденсация
г) реакция Кнёвенагеля
д) реакция Михаэля
е) конденсация двух разных сложных эфиров по Кляйзену
ж) синтез с ацетоуксусным эфиром
з) синтез с малоновым эфиром
и) конденсация Дикмана
к) ацилоиновая конденсация
л) реакция аннелирования по Робинсону
м) реакция Виттига
н) реакция Реформатского

22. Напишите реакции синтеза представленных ниже соединений, исходя из этилацетата в качестве единственного органического вещества и любых других необходимых неорганических продуктов.

а) уксусная кислота
б) этанол
в) этилен
г) метанол
д) пропионовая кислота
е) ацетоуксусный эфир
ж) этил-3-оксибутаноат
з) α-бромпропионовая кислота
и) 1,3-бутандиол
к) диэтилмалонат
л) этил-4-цианбутаноат
м) этил-4-циан-2-метилбутаноат
н) 2-метилпентандикарбоновая кислота
о) этил-α-дейтероацетат
п) $CH_3CH_2CH_2C(CH_3)(CO_2C_2H_5)_2$
р) бутановая кислота
с) ацетон

23. Напишите реакции, при помощи которых можно осуществить приведенные ниже превращения. (Кроме обязательного исходного продукта, указанного здесь, разрешается брать любые другие необходимые вещества.)

а) $ClCH_2CO_2H$ в $CH_3CH(OH)CH_2CO_2CH_3$
б) $(C_2H_5O_2C)_2CH_2$ в 2,5-диметилгексановую кислоту
в) малоновая кислота в 4-метил-2-пентеновую кислоту
г) ацетилен в адипиновую кислоту
д) бензальдегид в фенилянтарную кислоту
е) малоновый эфир в 1,5-пентандикарбоновую кислоту
ж) диэтиловый эфир адипиновой кислоты в циклопентанол
з) диэтиловый эфир октандикарбоновой кислоты в циклооктанол
и) 1,2-дибромэтан в 1,1-циклопропандикарбоновую кислоту
к) этиловый эфир циануксусной кислоты в $NCCH(CO_2C_2H_5)CH_2CH_2CHO$
л) пропановую кислоту в пропеновую
м) этилацетат в этил-3-окси-3-фенилпропаноат
н) этиленкарбонат в $CH_3C(O)OCH_2CH_2OC(O)CH_2C(O)CH_3$.

*24**. Каким образом можно различать между собой соединения в приведенных ниже пáрах?

а) уксусная кислота и этилацетат
б) ацетоуксусный эфир и этилацетат
в) уксусная кислота и уксусный ангидрид
г) ацетат натрия и натрацетоуксусный эфир
д) циклогексанон и 2-карбэтоксициклогексанон
е) капроновая кислота и каприловая кислота
ж) уксусный ангидрид и янтарный ангидрид
з) этиленкарбонат и пропиленкарбонат
и) *трет*-бутилацетальдегид и триметилуксусный альдегид

к) [структура] и [структура]
O O

л) [структура: $CO_2C_2H_5$, CH_2CH_2CN, O] и [структура: H, CH_2CH_2CN, O]

* Решение этой задачи требует знания спектроскопии.

25. Напишите реакции синтеза приведенных ниже соединений, исходя из ацетоуксусного эфира и любых необходимых реагентов.

а) метилпропилкетон
б) метил-*трет*-бутилкетон
в) метилбензилкетон
г) 2-пентанол
д) 1,3-бутандиол
е) $CH_3C(O)CHCO_2CH_3$ с заместителем $CH_2C(O)CH_3$ при CH
ж) 2,5-гександион
з) 2,5-диметил-2,5-гександиол
и) 2-этил-1,3-бутандиол

26. При взаимодействии ацетоуксусного эфира с очень сильным основанием (например, KNH_2) образуется дианион, который в результате реакции с 1 молем метилхлорида, а затем с 1 молем ацетилхлорида даст продукт А.

$$CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{\underset{\underset{O}{\|}}{C-CH_3}}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$$

А

а) Какова структура этого дианиона? б) Объясните, почему не образуется соединение Б?

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH(CH_3)\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5$$

Б

27. Тетрацианэтилен атакуется водой, давая HCN и соединение А, инфракрасный спектр которого характеризуется сильным поглощением OH-групп. А имеет формулу C_5HN_3O. Нарисуйте структуру соединения А и объясните его спектр.

28. *Малатион* — инсектицид, малотоксичный для человека, получают присоединением по Михаэлю. Ниже приведена структура малатиона. Назовите непосредственные предшественники в его синтезе.

$$(CH_3CH_2O)_2\underset{\underset{:S:}{\|}}{P}-S-\underset{\underset{CH_2-CO_2C_2H_5}{|}}{CH}-CO_2C_2H_5$$

малатион

29. Напишите механизмы следующих реакций.

а) $RC(O)CH_3 + NaH \rightarrow A \xrightarrow{EtO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt} RC(O)CH_2CO_2Et$

б) $HCO_2Et + CH_3CO_2Et \xrightarrow{OEt^\ominus} HC(O)CH_2CO_2Et$

в) $BrCH_2CH_2Br + EtO_2CCH_2CO_2Et \xrightarrow{OEt^\ominus}$ 1,1-бис(CO_2Et)циклопропан

г) 1-(1-циклогексенил)пирролидин $+ CH_2=C(CH_3)CO_2CH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{ДМФ}}$ 2-[$CH_2CH(CH_3)CO_2CH_3$]-2-H-1-(пирролидинил)циклогексен (заместитель при sp³-атоме C, несущем H), но не 1-(пирролидинил)-6-[$CH_2CH(CH_3)CO_2CH_3$]циклогексен (заместитель при атоме C двойной связи)

д) $CH_3C(O)CH_2CH_2CH(CO_2Et)_2 \xrightarrow{OEt^\ominus}$ 4-(CO_2Et)циклогексан-1,3-дион

Et = C_2H_5

е) (2-нафтил)$\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt \xrightarrow{OEt^{\ominus}}$ (2-нафтил)$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$(2-оксоциклопентил)

ж) 2-метилциклогексанон $+ CH_2{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow{B^{\ominus}}$ 2-метил-2-($CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$)циклогексанон $\xrightarrow{B:^{\ominus}}$ (бициклический енон, CH_3)

з) 1,1-бис(CH_2Br)циклобутан $+ C_2H_5O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} A \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \xrightarrow{\text{нагревание}}$ (спиро[3.3]гептан)$-CO_2H$

и) $(C_6H_5CH{=}CH)_2C{=}O + \left(C_2H_5O\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right)_2CH_2 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}}$ (циклогексанон; H_5C_6, C_6H_5, $C_2H_5O_2C$, $CO_2C_2H_5$)

30. Нитрометан (H_3CNO_2) обладает достаточной кислотностью для того, чтобы растворяться в водном растворе едкого натра. Далее, если растворять нитрометан в дейтерированной воде (т. е. $D_2O/OD^{\ominus}$), он превращается в CD_3NO_2. (Напротив, CH_3CF_3 не растворяется в водном растворе щелочи.) Как показывают инфракрасные спектры, нитрометан способен давать изомерную *аци*-форму. а) Объясните все эти явления. б) На основании вашего объяснения напишите механизмы следующих реакций:

А: $C_6H_5-CHO + CH_3NO_2 \xrightarrow{OH^{\ominus}} C_6H_5-CH{=}CH-NO_2$

β-нитростирол

Б: $C_6H_5-CH_2NO_2 + Br_2 \xrightarrow{OH^{\ominus}} C_6H_5-CHBrNO_2$

В: $(CH_3)_2CHNO_2 + CH_2{=}CHCN \xrightarrow[25\ ^{\circ}C]{OH^{\ominus}} (CH_3)_2\underset{}{\overset{NO_2}{\overset{|}{C}}}-CH_2CH_2CN$

31. Ниже дан пример **циклизации по Торпу** — внутримолекулярной атаки карбанионом, стабилизированным циангруппой, второй нитрильной группы с образованием пяти- или шестичленного цикла. Напишите механизм этой реакции. Нарисуйте структурную формулу соединения **А**.

о-$C_6H_4(CH_2CN)_2 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} A(C_{10}H_8N_2) \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{\text{разб.}}$ (инданон-2 с группами H, CN и H, H)

Какие предосторожности следует принять, синтезируя циклы большого размера при помощи этого процесса или реакции Дикмана?

32. Показанная ниже изомеризация демонстрирует обратимость конденсации по Дикману. Какой исходный продукт следует взять для того, чтобы получить в результате реакции Дикмана соединение **А**? Напишите механизм реакции превращения **А** в **Б**.

А (2-метил-2-$CO_2C_2H_5$-циклогексанон) $\xrightarrow[\text{ксилол}]{C_2H_5ONa} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ **Б** (2-метил-6-$CO_2C_2H_5$-циклогексанон)

33. Реакция α,α,β-трифенилпропионитрила с амидом калия (сильным основанием) дает трифенилэтилен с выходом 94%. Напишите механизм реакции.

34. В результате реакции бензальдегида с бензилцианидом в присутствии цианистого натрия образуется 1,2-дициан-1,2-дифенилэтан. Напишите механизм этой реакции.

35. Кипячение смеси этилата натрия с диэтиловым эфиром янтарной кислоты в этаноле в течение суток дает 2,5-дикарбэтокси-1,4-циклогександион с 65%-ным выходом. Напишите механизм реакции.

$$2C_2H_5O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-CH_2CH_2-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa}$$ (цикл: 1,4-циклогександион с заместителями H и $CO_2C_2H_5$ у C-2 и H и $H_5C_2O_2C$ у C-5)

36. При конденсации малононитрила с альдегидами или кетонами получаются ненасыщенные нитрилы с выходом от 60 до 90%. Напишите механизм приведенной ниже реакции.

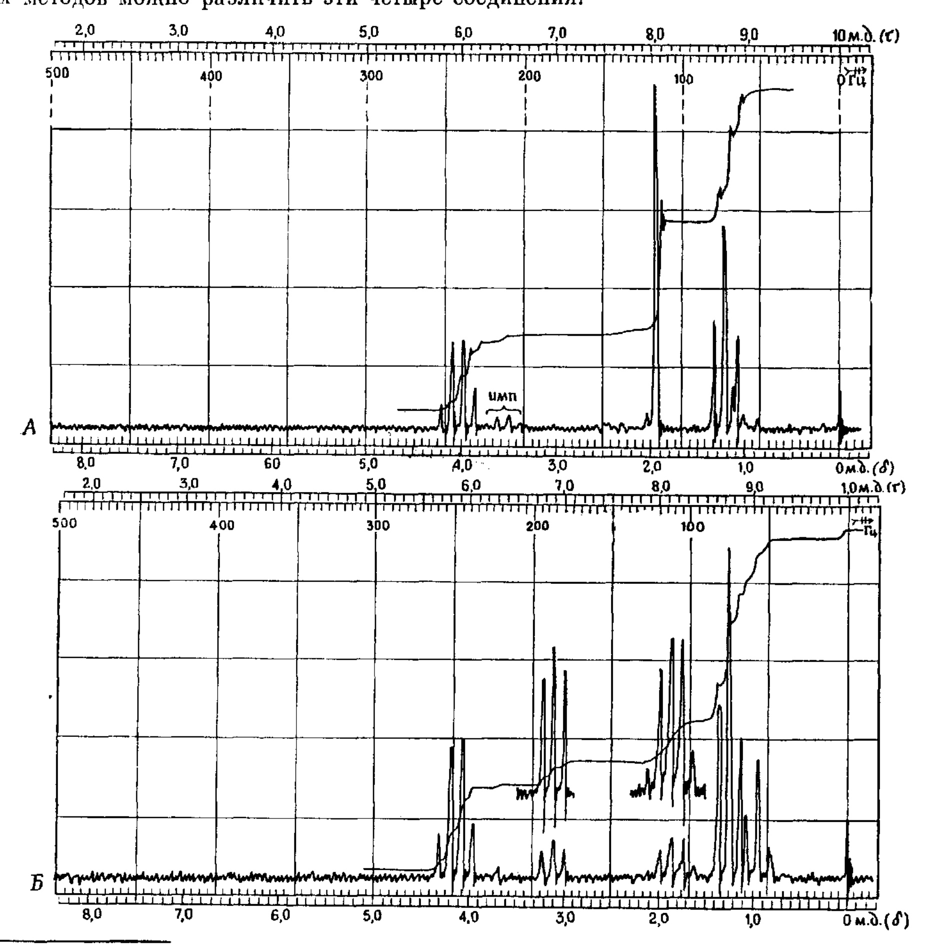
$$C_6H_5CHO + NC-CH_2-CN \xrightarrow{\text{пиридин}} C_6H_5CH{=}C(CN)_2$$

37. Дифенилацетонитрил $[(C_6H_5)_2CHCN]$ взаимодействует с бензилхлоридом в присутствии амида калия, давая α,α,β-трифенилпропионитрил с выходом 95%. Напишите механизм этой реакции.

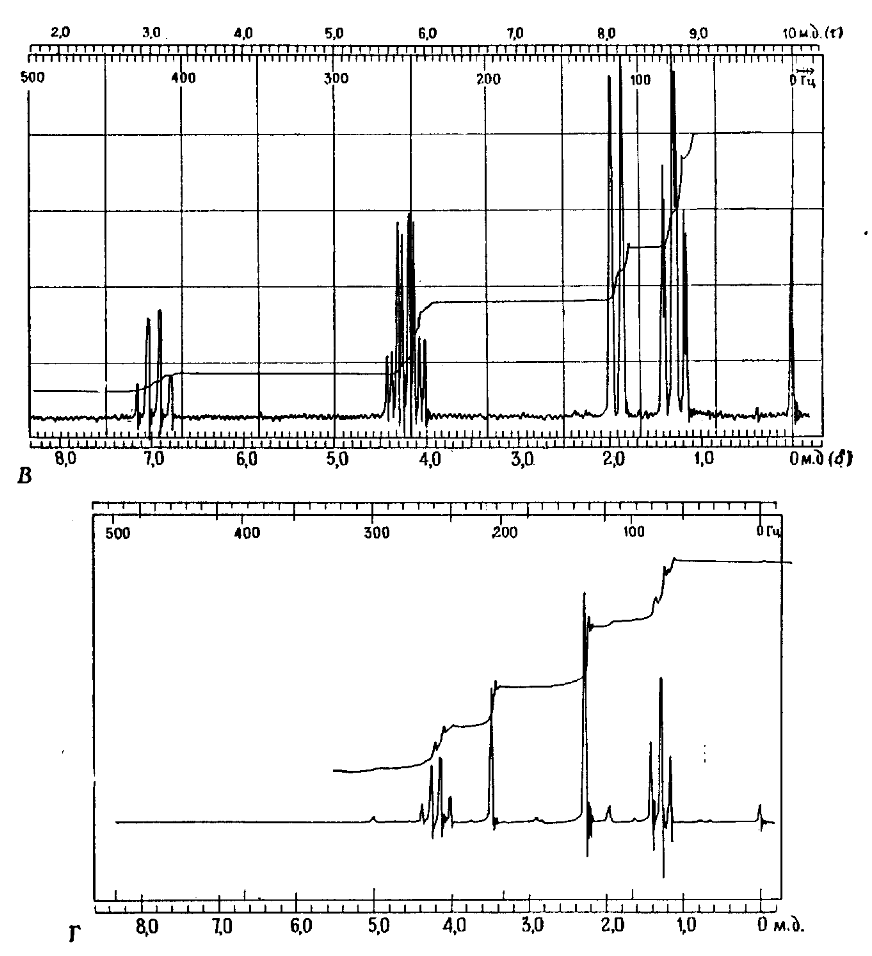
38. Как можно синтезировать трифенилфосфин, используя в качестве источника фосфора PCl_3? (*Примечание*: реакция Фриделя — Крафтса.)

39. Из каких реактивов Виттига и карбонильных соединений можно синтезировать все изомерные моноалкены, обладающие углеродным скелетом 2-метилбутана?

*40**. Ниже приведены спектры ЯМР диэтилового эфира этилмалоновой кислоты $[C_2H_5O_2CH(C_2H_5)CO_2C_2H_5]$, диэтилового эфира этилиденмалоновой кислоты $[CH_3CH{=}C(CO_2C_2H_5)_2]$, ацетоуксусного эфира $(CH_3COCH_2CO_2C_2H_5)$ и этилацетата $(CH_3CO_2C_2H_5)$. Какому соединению соответствует каждый из этих спектров? При помощи каких химических методов можно различить эти четыре соединения?



*) Решение этой задачи требует знания спектроскопии.



*41**. Соединение A ($C_5H_8O_3$) растворяется в концентрированном водном растворе NaOH. Его ЯМР-спектр состоит из трех синглетов (3H—2,12δ, 2H—3,35δ, 3H—3,62δ). Нарисуйте структурную формулу соединения A, согласующуюся с этими данными.

21. АМИНЫ

21.1. ВВЕДЕНИЕ

Амины — наиболее важные органические соединения азота. Рассмотрим сначала химию относительно простых аминов. В настоящей главе мы расскажем вам о синтезе и реакциях алкиламинов, т. е. аминов, содержащих только алкильные группы при атоме азота. Гл. 22 посвящена ариламинам — аминам, атом азота которых связан по крайней мере с одной ароматической группой. Конечно, подобное разделение на химию алкиламинов и химию ариламинов нельзя не признать искусственным, что станет очевидным уже в начале этой главы. И все-таки такое разделение поможет вам лучше усвоить излагаемый материал.

21.2. НОМЕНКЛАТУРА

В зависимости от числа групп, связанных с атомом азота, различают первичные, вторичные и третичные амины. Амин, в котором только один из водородных атомов аммиака замещен органической группой, называется первичным. Амин, в котором два атома водорода аммиака замещены органическими группами, называется вторичным амином. В третичном амине все три атома водорода аммиака замещены органическими группами. В этом отношении амины отличаются от спиртов и алкилгалогенидов, которые относят к первичным, вторичным или третичным, исходя из числа заместителей при атоме углерода, несущем функциональную группу.

Амины:	$R\ddot{N}H_2$ первичный	$R_2\ddot{N}H$ вторичный	$R_3\ddot{N}$ третичный
Спирты:	RCH_2OH первичный	R_2CHOH вторичный	R_3COH третичный
Галогениды:	RCH_2X первичный	R_2CHX вторичный	R_3CX третичный

Еще одним типом соединений в этом ряду являются четвертичные соли аммония ($R_4N^{\oplus}X^{\ominus}$). Общий термин «соли аммония» включает следующие пять различных типов соединений: $NH_4^{\oplus}X^{\ominus}$, $RNH_3^{\oplus}X^{\ominus}$, $R_2NH_2^{\oplus}X^{\ominus}$, $R_3NH^{\oplus}X^{\ominus}$ и $R_4N^{\oplus}X^{\ominus}$.

Названия алкиламинов образуются от названия алкильных групп, связанных с атомом азота, с добавлением слова «амин»; наименование пишут в одно слово. Заместители перечисляют в порядке возрастания сложности.

$CH_3-\ddot{N}(H)-H$	$(CH_3)_3C-\ddot{N}(H)-CH_3$	$CH_3CH_2-\ddot{N}(CH_2CH_3)-CH_2CH_3$
метиламин (первичный амин)	метил-*трет*-бутиламин (вторичный амин)	триэтиламин (третичный амин)

$$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}-CH_3\;Cl^{\ominus}$$

хлористый тетраметиламмоний
(четвертичная соль аммония)

Аналогичным образом называют ариламины, хотя чаще их рассматривают как производные анилина.

$C_6H_5\ddot{N}H_2$ анилин; $C_6H_5\ddot{N}(CH_3)H$ N-метиланилин; $C_6H_5\ddot{N}(CH_2CH_3)CH_3$ N-метил-N-этиланилин

$C_6H_5\ddot{N}(CH_3)_2$ N,N-диметиланилин; $Cl-C_6H_4-\ddot{N}H_2$ *п*-хлоранилин; $H_3C-C_6H_4-\ddot{N}H_2$ *п*-толуидин (особое название)

α-нафтиламин; $(C_6H_5)_2\ddot{N}H$ дифениламин (но не N-фениланилин); $(C_6H_5)_3\ddot{N}$ трифениламин (но не N,N-дифениланилин)

Названия аминов можно также образовывать, рассматривая их как производные аммиака. В этом случае первичные амины называют, добавляя окончание «амин» к названию наиболее длинной цепи, например:

$CH_3\ddot{N}H_2$ метанамин; $CH_3CH_2\ddot{N}H_2$ этанамин; $CH_3-C(CH_3)_2-\ddot{N}H_2$ 1,1-диметилэтанамин

$C_6H_5\ddot{N}H_2$ бензоламин; $CH_3CH_2-CH(C_6H_5)-\ddot{N}H_2$ 1-фенилпропанамин; $CH_3(CH_2)_5-C(CH_3)_2-\ddot{N}H_2$ 1,1-диметилгептанамин

Заметьте, что эта система аналогична образованию наименований спиртов по номенклатуре IUPAC. В случае номенклатуры спиртов окончание *-ол* присоединяется к наименованию наиболее длинной углеродной цепи, связанной с гидроксильной группой (разд. 10.3).

Вторичные и третичные амины называют как N-замещенные производные алканаминов или бензоламинов, например:

$CH_3CH_2\ddot{N}HCH_2CH_3$ N-этилэтанамин; $C_5H_9-\ddot{N}(H)CH_3$ N-метилциклопентанамин

$C_5H_9-\ddot{N}(CH_3)CH_2CH_3$ N-метил-N-этилциклопентанамин; $C_6H_5-\ddot{N}(CH_3)_2$ N,N-диметилбензоламин

Гетероциклические амины (с некоторыми из них мы уже встречались) обычно имеют специальные названия.

азиридин (этиленимин) — азетидин — пирролидин (азолидин) — пиперидин (гексагидроазин) — морфолин

пиперазин — N,N′-диметилпиперазин — пиридин (азин) — пиррол

хинолин — изохинолин — акридан

Более сложные амины обозначают иногда, добавляя к названию углеводорода приставку «аза»; это указывает, что группа $—CH_2—$ (или $—\overset{|}{C}H—$) замещена группой $—\ddot{N}H—$ (или $—\underset{\cdot\cdot}{\overset{|}{N}}—$), например:

3-азациклогексанон

Если $—NH_2$-группу необходимо обозначить как приставку, ее называют *амино-*. Например, $NH_2—CH_2CH_2—OH$ называют 2-аминоэтанолом.

---

1. Назовите следующие соединения:

а) CH_3NH_2

б) $(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}H_2\ Cl^{\ominus}$

в) $C_6H_5NHC_2H_5$

г) $(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\ OH^{\ominus}$

д) (пиридин) $—NH_2$

е) $CH_3—C(CH_3)(—H_2C—)>N—Cl$

ж) $CH_3NH—C_6H_4—CH_3$

21.3. НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА АМИНОВ

ОБРАЗОВАНИЕ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ. Первичные и вторичные амины способны образовывать межмолекулярные водородные связи. Поэтому амины имеют более высокие температуры кипения, чем неполярные соединения с той же молекулярной массой.

$$\begin{array}{ccccccc} & H & & CH_3 & & H & \\ & | & & | & & | & \\ CH_3- & N & \cdots H- & N & \cdots H- & N & -CH_3 \\ & | & & | & & \vdots & \\ & H & & H & & & \end{array}$$

межмолекулярные водородные связи в метиламине

Спирты и карбоновые кислоты образуют более прочные водородные свя-

Таблица 21-1

Амины

Название	Т. пл., °С	Т. кип., °С	K_b
Метиламин	—92	—7,5	$4{,}5\cdot10^{-4}$
Диметиламин	—96	+7,5	$5{,}4\cdot10^{-4}$
Триметиламин	—117	3	$0{,}6\cdot10^{-4}$
Этиламин	—80	17	$5{,}1\cdot10^{-4}$
Диэтиламин	—39	55	$10{,}0\cdot10^{-4}$
Триэтиламин	—115	89	$5{,}6\cdot10^{-4}$
н-Пропиламин	—83	49	$4{,}1\cdot10^{-4}$
н-Бутиламин	—50	78	$4{,}8\cdot10^{-}$[illegible]
Изобутиламин	—85	68	$3{,}0\cdot10^{-}$[illegible]
втор-Бутиламин	—104	63	$4{,}0\cdot10^{-}$[illegible]
трет-Бутиламин	—67	46	$5{,}0\cdot10^{-}$[illegible]
Циклогексиламин	—17	134	$5{,}1\cdot10^{-4}$
Анилин	—6	184	$4{,}2\cdot10^{-10}$
N-Метиланилин	—57	196	$7{,}1\cdot10^{-10}$
N, N-Диметиланилин	+3	194	$11{,}7\cdot10^{-10}$
Дифениламин	53	302	$6{,}0\cdot10^{-14}$
Трифениламин	127	365	
о-Толуидин	—28	200	$2{,}6\cdot10^{-10}$
м-Толуидин	—30	203	$5{,}0\cdot10^{-10}$
п-Толуидин	44	200	$1{,}2\cdot10^{-9}$
п-Хлоранилин	70	232	$1{,}0\cdot10^{-10}$
п-Нитроанилин	148	332	$1{,}0\cdot10^{-13}$
Пиридин	—42	115	$2{,}0\cdot10^{-9}$
Хинолин	—15	237	$1{,}3\cdot10^{-10}$
Пиперидин	—13	106	$1{,}6\cdot10^{-3}$
Морфолин	—6	129	$2{,}5\cdot10^{-6}$

зи, чем амины, и потому имеют более высокие температуры кипения, чем соответствующие амины.

$$\underset{\text{т.кип. } 0^\circ \text{C}}{CH_3CH_2CH_2CH_3} \quad \underset{\text{т.кип. } 49^\circ \text{C}}{CH_3CH_2CH_2NH_2} \quad \underset{\text{т.кип. } 97^\circ \text{C}}{CH_3CH_2CH_2OH} \quad \underset{\text{т.кип. } 141^\circ \text{C}}{CH_3CH_2C\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow OH\end{smallmatrix}}$$

Поскольку третичные амины не содержат водородных атомов при атоме азота, они не образуют межмолекулярных водородных связей, и поэтому

их температуры кипения ближе к температурам кипения соответствующих неполярных соединений (табл. 21-1).

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3{-}N{-}CH_3 \end{array} \qquad \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3{-}C{-}CH_3 \\ | \\ H \end{array}$$

т.кип. +3° C т.кип. – 12° C

Низкомолекулярные амины смешиваются с водой в любых соотношениях благодаря образованию водородных связей с молекулами воды.

образование водородных связей между молекулами вторичного амина и воды

Амины, подобно аммиаку, являются основаниями. Они реагируют с разбавленными кислотами (например, HCl) с образованием солей:

$$\underset{\text{более сильное основание}}{R{-}NH_2} + H_3\overset{\oplus}{O}\,Cl^{\ominus} \longrightarrow \underbrace{R{-}\overset{\oplus}{N}H_3\,Cl^{\ominus}}_{\text{соль}} + \underset{\text{более слабое основание}}{H_2O}$$

Эти соли при взаимодействии с водными растворами оснований (например, NaOH) выделяют амины:

$$R\,\overset{\oplus}{N}H_3\,Cl^{\ominus} + \underset{\text{более сильное основание}}{Na^{\oplus}\,OH^{\ominus}} \longrightarrow \underset{\text{более слабое основание}}{R{-}NH_2} + Na^{\oplus}\,Cl^{\ominus} + H_2O$$

Основность аминов определяется легкостью, с которой амин отщепляет протон от воды. Константа равновесия этой реакции называется константой основности (K_b) амина.

$$R{-}NH_2 + H_2O \rightleftarrows R{-}N^{\oplus}H_3 + OH^{\ominus}$$

$$K_b = \frac{[R{-}N^{\oplus}H_3]\,[OH^{\ominus}]}{[RNH_2]}$$

Заметьте, что в формуле для K_b опущена концентрация воды. Раньше при описании K_a и K_b (разд. 19.3) мы поступали так же.

Для каждого амина характерна величина K_b (табл. 21-1). Вспомните, что увеличение K_b означает повышение основности.

NH_3	$CH_3CH_2NH_2$	$(CH_3CH_2)_2NH$	$(CH_3CH_2)_3N$
$K_b = 1{,}8 \cdot 10^{-5}$	$K_b = 5{,}1 \cdot 10^{-4}$	$K_b = 10{,}0 \cdot 10^{-4}$	$K_b = 5{,}6 \cdot 10^{-4}$

Как видно из этого примера, замена атомов водорода аммиака на алкильные группы увеличивает основность азота. Это согласуется с электронодонорной природой алкильных групп, стабилизирующих сопряженную кислоту амина ($R_3\overset{\oplus}{N}H$) и тем самым повышающих его основность. Обратите внимание, что триэтиламин обладает несколько *меньшей* основностью, чем диэтиламин. Полагают, что это вызвано эффектом «сольватации». Другими словами, поскольку пространство вокруг атома азота занято алкильными группами, стабилизация на нем положительного заряда молекулами растворителя затруднена.

Если действительно уменьшение основности при переходе от $(алкил)_2NH$ к $(алкил)_3N$ вызвано влиянием растворителя, то при измерении основности в газовой фазе порядок основности должен быть другим, что и наблюдалось на опыте. В газовой фазе, где нет растворителя, триалкиламин обладает наибольшей основностью.

$$(CH_3)_3\ddot{N} > (CH_3)_2\ddot{N}H > CH_3\ddot{N}H_2 > \ddot{N}H_3 \quad \text{порядок основности (газовая фаза)}$$

Ариламины отличаются меньшей основностью по сравнению с аммиаком или алкиламинами, так как за счет индуктивного и резонансного эффектов

$$Ar{-}\ddot{N}H_2 + HB \rightarrow Ar{-}\overset{\delta+}{N}H_2 \cdots H \cdots \overset{\delta-}{B} \rightarrow Ar\overset{\oplus}{N}H_3 \ B^{\ominus}$$

Энергия

стабилизация вследствие резонанса

Координата реакции

Рис. 21-1. Влияние резонанса на основность анилина.

Резонанс стабилизирует свободный амин по сравнению с солью и делает ароматические амины более слабыми основаниями, чем алкиламины.
— — — действительный энергетический профиль реакции; ——— ожидаемый энергетический профиль в отсутствие резонансной делокализации.

ароматической группы электронная плотность на атоме азота в случае ариламинов уменьшена. Влияние резонанса на основность анилина показано на рис. 21-1.

делокализация электронной плотности на атоме азота под действием резонанса

Гетероциклические амины типа пиридина отдают электронную пару протону, не теряя ароматичности. Пиридин и родственные соединения являются основаниями средней силы и часто используются, когда нужно из рас-

твора удалить протоны.

пиридин (ароматический) + HCl $\xrightleftharpoons{\text{эфир}}$ хлоргидрат пиридина или пиридиний хлорид (ароматический) $Cl^{\ominus}$

С другой стороны, производные пиррола, которые теряют ароматичность в результате протонирования, разлагаются в кислой среде.

пиррол (ароматический) $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ [неароматический] $\rightarrow$ полимер

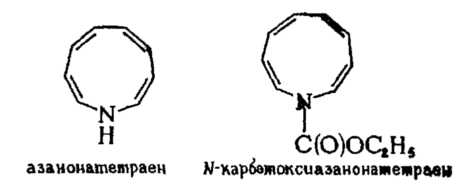
Как мы уже отмечали, при взаимодействии с кислотами амины превращаются в соответствующие соли аммония. Из этих солей можно опять получить исходный амин, если обработать их сильной щелочью, например едким натром. Эту последовательность реакций успешно применяют для отделения аминов от других органических соединений, поскольку *лишь амины в отличие от прочих наиболее распространенных органических веществ, будучи нерастворимыми в воде* *, *растворяются в разбавленной кислоте и могут быть регенерированы при помощи подщелачивания ионом* $OH^{\ominus}$.

$$\left.\begin{array}{l} RNH_2 \\ R_2NH \\ R_3N \end{array}\right\} \underset{OH^{\ominus}}{\overset{H^{\oplus}A^{\ominus}}{\rightleftharpoons}} \left\{\begin{array}{l} R\overset{\oplus}{N}H_3\ A^{\ominus} \\ R_2\overset{\oplus}{N}H_2\ A^{\ominus} \\ R_3\overset{\oplus}{N}H\ A^{\ominus} \end{array}\right.$$

свободный амин (часто нерастворим в воде) — соль аммония (растворима в воде)

---

2. Азанонатетраен относительно устойчив при комнатной температуре, в то время как N-карботоксиазанонатетраен в этих условиях быстро изомеризуется. Чем объясняется это различие? Чтобы ответить на этот вопрос, напишите механизм изомеризации.



азанонатетраен — N-карботоксиазанонатетраен

ЗАПАХ И ТОКСИЧНОСТЬ. Метиламины представляют собой воспламеняющиеся газы, по запаху напоминающие аммиак. Характерный запах рыбы обусловлен присутствием высокомолекулярных алкиламинов. Так называемый трупный запах вызван в значительной степени наличием двух диаминов с колоритными названиями «*путресцин*» и «*кадаверин*» **. Эти

* Вспомните, что низкомолекулярные амины растворимы как в воде, так и в разбавленной кислоте. Нерастворимость в воде увеличивается по мере увеличения размера алкильных групп.

** От латинских слов putrescere — разлагающийся, гниющий и cadaverosus — трупный.— *Прим. перев.*

амины являются ядами и относятся к группе токсических аминов, называемых птомаинами. Отравление, вызванное испорченным мясом, содержащим птомаины, называется *птомаиновым*.

$H_2N—CH_2CH_2CH_2CH_2—NH_2$ путресцин (1,4-бутандиамин)

$H_2N—CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2—NH_2$ кадаверин (1,5-пентандиамин)

Ароматические амины пахнут не столь неприятно, как алкиламины, но они, как правило, токсичны. Опасность отравления усугубляется тем, что амины легко всасываются через кожу. Некоторые амины являются мощными канцерогенами (вещества, вызывающие рак). Например, пропиленимин, бензидин и β-нафтиламин.

пропиленимин (канцероген!)

бензидин (канцероген!)

β-нафтиламин (канцероген!)

КОНФИГУРАЦИОННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ. Как мы уже отмечали в гл. 4, конфигурации простых алифатических и ароматических аминов неустойчивы и быстро обращаются при комнатной температуре *. Напротив, как было установлено при помощи спектроскопии, конфигурация у атома азота азиридиновой циклической системы обращается не очень быстро (во временных масштабах ЯМР-спектроскопии). Например, ЯМР-спектр тетраметилазиридина, снятый при комнатной температуре, содержит два сигнала одинаковой интенсивности; эти сигналы относятся к метильным группам, которые находятся в *цис-* и *транс-*положениях по отношению к водородному атому при атоме азота. Если бы обращение конфигурации при атоме азота происходило достаточно быстро (в масштабах времени ЯМР-спектроскопии), всем четырем метильным группам соответствовал бы один, усредненный во времени сигнал.

Почему же обращение конфигурации у атома азота производных азиридина происходит медленнее, чем в случае простых ациклических аминов? Ответ на этот вопрос следует искать в напряжении валентных углов, которое создается в результате превращения sp^3-орбитали азота трехчленного цикла в другую sp^3-гибридную орбиталь через sp^2-гибридизованное плоское переходное состояние. Возрастающее напряжение при этом требует *сравнительно* высокой энергии активации для обращения пирамидальной конфигурации. С другой стороны, ациклические амины не претерпевают какого-либо значительного увеличения энергии напряжения при переходе от пирамидальной конфигурации у азота к плоской конфигурации; поэтому обращение в данном случае протекает очень легко.

плоское ахиральное переходное состояние

рацемизация путем обращения пирамидальной конфигурации идет быстро при 25°С

медленно

медленно

тетраметилазиридин: медленное обращение при 25°С

* Скорость обращения конфигурации аммиака составляет около 10^{11}/С.

напряжение — напряжение в основном состоянии азиридина
напряжение возрастает — напряжение в переходном состоянии для плоской конфигурации у азота
напряжение — напряжение в основном состоянии азиридина

Конфигурация у атома азота не может обращаться, если свободная пара электронов участвует в образовании координационной ковалентной связи и поэтому не способна «перейти» с одной «стороны» атома азота на другую. Именно поэтому катион метилаллилфенилбензиламмония конфигурационно устойчив и может разделяться на энантиомеры.

$H_2C{=}CHCH_2{-}\overset{\oplus}{N}(C_6H_5)(CH_2C_6H_5){-}CH_3$ устойчивая конфигурация при комнатной температуре

В отличие от *четвертичных* солей аммония другие его соли быстро рацемизуются за счет гидролиза до конфигурационно неустойчивого амина. В результате присоединения протона к такому амину образуется рацемическая соль аммония.

$R_1R_2R_3\overset{\oplus}{N}{-}H \underset{H^{\oplus}}{\overset{-H^{\oplus}}{\rightleftarrows}} R_1R_2R_3N: \underset{\text{быстро}}{\overset{\text{очень}}{\rightleftarrows}} :NR_1R_2R_3 \underset{-H^{\oplus}}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows}} H{-}\overset{\oplus}{N}R_1R_2R_3$

устойчивая конфигурация — рацемическая модификация — устойчивая конфигурация

---

3. а) Как можно доказать, что конфигурация метилфенилбензиламина неустойчива при комнатной температуре? б) Предложите механизм быстрого установления равновесия между *цис-* и *транс-*изомерами молекулы, показанной ниже:

$(CH_3)_3C{-}C_5H_9N{-}CH_3$ (4-трет-бутил-1-метилпиперидин)

4. Назовите все продукты, которые образуются в результате следующих реакций:

а) (R, S)-$CH_3CH(C_2H_5)CH_2NH_2$ + (R)-$CH_3CH(OH)CO_2H$

б) (R, S)-$CH_3CH(C_2H_5)CH_2N(CH_3)C_2H_5$ + (R)-$CH_3CH(OH)CO_2H$

21.4. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОВ

АММОНОЛИЗ АЛКИЛГАЛОГЕНИДОВ. При взаимодействии аммиака с алкилгалогенидами образуются первичные алкиламины. Моноалкиламины являются более сильными нуклеофилами, чем аммиак; они будут реагировать с оставшимися молекулами алкилгалогенида (если только его концентрация не поддерживается на низком уровне), давая значительные количества аминов с большей степенью алкилирования и даже четвертичные соли аммония.

$$CH_3CH_2I + NH_3 \xrightarrow{S_N2} CH_3CH_2\overset{\oplus}{N}H_3\ I^{\ominus}$$

$$CH_3CH_2\overset{\oplus}{N}H_3\ I^{\ominus} + NH_3\ (\text{избыток}) \rightleftarrows CH_3CH_2NH_2 + \overset{\oplus}{N}H_4\ I^{\ominus}$$

моноалкилирование

$$CH_3CH_2NH_2 + CH_3CH_2I \rightarrow (CH_3CH_2)_2\overset{\oplus}{N}H_2\ I^{\ominus}$$

$$\Big\downarrow\Big\uparrow NH_3(-\overset{\oplus}{N}H_4\ I^{\ominus})$$

$$(CH_3CH_2)_3\overset{\oplus}{N}H\ I^{\ominus} \xleftarrow{C_2H_5I} (CH_3CH_2)_2NH$$

вторичный амин

$$\Big\uparrow\Big\downarrow NH_3(-\overset{\oplus}{N}H_4\ I^{\ominus})$$

$$(CH_3CH_2)_3N \xrightarrow{C_2H_5I} (CH_3CH_2)_4N^{\oplus}\ I^{\ominus}$$

третичный амин — четвертичная соль

дальнейшее алкилирование

Вот почему первичные амины получают обычно не прямым аммонолизом, а при помощи других методов синтеза, о которых мы расскажем вам ниже.

СИНТЕЗ ГАБРИЭЛЯ. Фталимид получают при нагревании фталевого ангидрида с аммиаком:

$$\text{фталевый ангидрид} \xrightarrow[\text{нагревание}]{NH_3} \text{фталимид} + H_2O$$

фталевый ангидрид — фталимид

Фталимид обладает кислотными свойствами из-за делокализации отрицательного заряда имид-аниона на двух ацильных атомах кислорода. Он теряет протон, связанный с азотом, при взаимодействии с основанием типа гидроксида калия. В результате этой реакции образуется фталимид-ион — анион, который стабилизируется.

$$\text{фталимид (N—H)} + KOH \xrightarrow{-H_2O} \text{фталимид-анион } :\overset{\ominus}{N}:\ K^{\oplus}$$

фталимид калия

$$:O: \ \ :N:^{\ominus} \leftrightarrow \ :\ddot{O}:^{\ominus}\ \ N: \leftrightarrow \ :\ddot{O}:^{\ominus}\ \ N:$$

$O^{\delta-}$, $N^{\delta-}$, $O^{\delta-}$

делокализация во фталимид-ионе

---

5. Можно ли считать ароматической калиевую соль имида малеиновой кислоты? Объясните.

$$\begin{array}{c} H \quad CO_2H \\ \diagdown \ \diagup \\ C \\ \| \\ C \\ \diagup \ \diagdown \\ H \quad CO_2H \end{array}$$

Алкилирование фталимида калия по механизму S_N2 дает N-алкилфталимид, который можно легко гидролизовать до соответствующего амина. Таким образом, **синтез Габриэля** позволяет получать первичные амины, свободные от более высокоалкилированных продуктов.

Общая схема реакции:

Механизм:

фталимид-ион N-алкилфталимид

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРИЛОВ. При восстановлении нитрилов образуются первичные амины типа RCH_2NH_2 с очень хорошим выходом. В одном из методов синтеза используют в качестве восстановителя водород в присутствии катализатора (например, никеля Ренея). Восстановление идет через промежуточный имин ($RCH{=}NH$).

$$\underset{\text{нитрил}}{R{-}C{\equiv}N + H_2} \xrightarrow{Ni} \underset{\text{имин}}{[RCH{=}NH]} \xrightarrow[Ni]{H_2} \underset{\text{первичный амин}}{RCH_2{-}NH_2}$$ **восстановление нитрила**

Восстановление проводят в растворе ацетата натрия в уксусном ангидриде. Эта среда защищает первичный амин путем превращения его в смесь амида и соли. По окончании восстановления амин выделяют при помощи щелочного гидролиза.

Общая схема реакции:

$$2RCH_2NH_2 + CH_3C(O)OC(O)CH_3 \rightarrow \underbrace{RCH_2NHC(O)CH_3 + RCH_2NH_3\ \overset{\ominus}{O}C(O)CH_3}$$

$$\xrightarrow{H_2O/OH^{\ominus},\ \text{нагревание}} 2RCH_2NH_2$$

Пример:

$$C_6H_5CH_2CN + 2H_2 \xrightarrow[CH_3COONa(50°C)/3атм]{Ni/(CH_3CO)_2O} \xrightarrow[нагревание]{HO^{\ominus}/H_2O} C_6H_5CH_2CH_2NH_2$$

бензилцианид — β-фенилэтиламин (97%)

Нитрилы восстанавливают до первичных аминов действием алюмогидрида лития или диборана. Предпочтительнее брать диборан, так как он не будет восстанавливать сложноэфирные или нитрогруппы, если они также присутствуют в молекуле.

Общая схема реакции:

$$R—C{\equiv}N \xrightarrow[или\ BH_3]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} R—CH_2—NH_2$$

Примеры:

$$C_6H_5—CN \xrightarrow[эфир]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} C_6H_5CH_2NH_2 \quad (72\%)$$

$$(C_6H_5)_2CH—CN \xrightarrow[AlCl_3\ эфир]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} (C_6H_5)_2CH—CH_2NH_2 \quad (91\%)$$

$$m\text{-}NO_2C_6H_4CN + B_2H_6 \xrightarrow{ТГФ} \xrightarrow{H_2O} m\text{-}NO_2C_6H_4CH_2NH_2 \quad (88\%)$$

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ. Многие карбонильные соединения превращаются в амины в процессе, называемом **восстановительным аминированием** и представляющем собой восстановление в присутствии аммиака. Восстановление осуществляют либо каталитическим гидрированием, либо с помощью цианборгидрида натрия ($\overset{\oplus}{Na}\ \overset{\ominus}{B}H_3CN$).

Общая схема реакции:

$$R—C(=O)—H(R) + NH_3 \xrightarrow[или\ NaBH_3CN]{H_2/Ni} R—CH(NH_2)—H(R)$$

альдегид (кетон) — первичный амин

Примеры:

$$CH_3(CH_2)_5CHO + NH_3 \xrightarrow[Ni]{H_2} CH_3(CH_2)_6NH_2$$

гептаналь — 1-аминогептан

$$CH_3(CH_2)_3COCH_3 + NH_3 \xrightarrow{NaBH_3CN} CH_3(CH_2)_3—CH(NH_2)—CH_3$$

2-гексанон — 2-аминогексан

Если вместо аммиака использовать первичный амин, то продуктом реакции будет вторичный амин.

Общая схема реакции:

$$RNH_2 + R'-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H(R') \xrightarrow[NaBH_3CN]{H_2/Ni\ \text{или}} RNH-\overset{\overset{H(R')}{|}}{\underset{\underset{R'}{|}}{C}}-H$$

вторичный амин

Пример:

$$\underset{\text{бензальдегид}}{C_6H_5CHO} + \underset{\text{бензиламин}}{C_6H_5CH_2NH_2} \xrightarrow{H_2/Ni} \underset{\text{дибензиламин}}{C_6H_5CH_2-\overset{\overset{H}{|}}{N}-CH_2C_6H_5}$$

Механизм этих реакций включает две важные стадии: образование имина и восстановление имина в амин. Для иллюстрации ниже приведено восстановительное аминирование альдегида аммиаком. (Механизм образования иминов мы обсуждали в разд. 17.5.)

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H + NH_3 \rightleftarrows R-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-H + H_2O$$

$$R-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-H \xrightarrow[\text{или } NaBH_3CN]{H_2/Ni} R-\overset{\overset{NH_2}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-H$$

ГИПОГАЛОГЕНИТНАЯ РЕАКЦИЯ ГОФМАНА. Амиды алифатических и ароматических карбоновых кислот реагируют со щелочными растворами иода, брома или хлора, давая первичные амины. Эта так называемая **гипогалогенитная реакция Гофмана** * позволяет не только синтезировать первичные амины, но и укорачивать углеродную цепь на один атом.

Суммарная реакция:

$$Br_2 + H_2O + RC(O)NH_2 + 2OH^{\ominus} \rightarrow RNH_2 + CO_2 + 2H_2O + 2Br^{\ominus}$$

Механизм:

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\ddot{N}H_2 + OH^{\ominus} \rightleftarrows \underset{\text{амид-анион}}{R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\ddot{N}^{\ominus}-H}$$

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\ominus}{N}-H + :\ddot{Br}-\ddot{Br}: \longrightarrow \underset{N\text{-бромамид}}{R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-N(H)Br} + Br^{\ominus}$$

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\ddot{N}(H)Br + :\ddot{O}H^{\ominus} \rightarrow \underset{\text{изоцианат}}{O{=}C{=}\ddot{N}R} + H_2O + Br^{\ominus}$$

$$O{=}C{=}NR + H_2O \rightarrow \underset{\text{карбаминовая кислота}}{RNH-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH}$$

$$R(H)\ddot{N}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-H + :\ddot{O}H^{\ominus} \rightarrow [R\ddot{N}H]^{\ominus} + H_2O + CO_2.$$

$$[R\ddot{N}H]^{\ominus} \xrightarrow{H_2O} RNH_2 + OH^{\ominus}$$

* Эта реакция называется также перегруппировкой Гофмана.

Сначала из стабилизированного резонансом амид-аниона образуется N-галогензамещенный амид (здесь N-бромамид), который в щелочном растворе неустойчив и превращается в изоцианат. Изоцианаты, так же как их углеродные аналоги (кетены), быстро реагируют с водой. Продукт гидратации, карбаминовая кислота, легко декарбоксилируется, давая амин.

Механизм образования изоцианата остается спорным. В то время как одни исследователи высказываются в пользу согласованного процесса, изображенного выше, другие полагают, что в ходе реакций возникает промежуточный *нитрен* — азотный аналог карбена.

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{N}(H)Br \xrightarrow[-H_2O]{OH^{\ominus}} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{\ddot{N}}{-}Br \xrightarrow{-Br^{\ominus}} \underset{\text{нитрен}}{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{N}:} \rightarrow R{-}N{=}C{=}O$$

Несмотря на расхождение во мнениях относительно некоторых деталей механизма перегруппировки, один факт можно считать точно установленным: уходящая группа сохраняет конфигурацию при мигрирующем атоме углерода. Следовательно, как и в случае перегруппировки Вольфа (разд. 19.4), в процессе гофмановской перегруппировки *не* происходит миграции свободного карбаниона.

$$(H)(H_3C)(C_6H_5{-}CH_2)C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NH_2 \xrightarrow[H_2O]{Br_2/OH^{\ominus}} (H)(H_3C)(C_6H_5{-}CH_2)C{-}NH_2$$

ПЕРЕГРУППИРОВКА КУРЦИУСА. Хлорангидриды кислот, взаимодействуя с азидом натрия NaN_3, дают ацилазиды (азиды кислот), которые при нагревании превращаются в изоцианаты *;

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Cl + \overset{\oplus}{Na}\ N_3^{\ominus} \rightarrow \underset{\text{ацилазид}}{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{\ddot{N}}{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N:}$$

Превращение ацилазидов в изоцианаты, как показано ниже, представляет собой согласованный процесс. Эта реакция носит название **перегруппировки Курциуса.**

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{\ddot{N}}{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N: \xrightarrow[\text{нагревание}]{-N_2} \underset{\text{изоцианат}}{O{=}C{=}\ddot{N}{-}R}$$

Затем изоцианаты реагируют с водой и образуются амины (механизм этой реакции приведен выше).

$$\underset{\text{изоцианат}}{O{=}C{=}\ddot{N}{-}R} + H_2O \rightarrow CO_2 + \underset{\text{амин}}{R\ddot{N}H_2}$$

Как и в случае перегруппировки Гофмана, точный механизм образования изоцианатов окончательно не выяснен; бесспорно, однако, что если радикал R хирален, он мигрирует с сохранением конфигурации.

---

* Другим общепринятым способом получения азидов кислот является действие азотистой кислоты на гидразиды:

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NH{-}NH_2 + H{-}O{-}N{=}O \xrightarrow{H^{\oplus}} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{N}{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + 2H_2O.$$ —*Прим. ред.*

ВОССТАНОВЛЕНИЕ АМИДОВ. Амиды восстанавливаются до аминов алюмогидридом лития или дибораном. Ниже представлена схема синтеза первичных, вторичных и третичных аминов:

$$R'C(O)Cl \begin{cases} \xrightarrow{NH_3} R'C(O)NH_2 \xrightarrow{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} R'CH_2NH_2 \\ \xrightarrow{RNH_2} R'C(O)NHR \xrightarrow{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} R'CH_2NHR \\ \xrightarrow{R_2NH} R'C(O)NR_2 \xrightarrow{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} R'CH_2NR_2 \end{cases}$$

$$CH_3(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{BH_3} CH_3(CH_2)_4CH_2N(CH_3)_2 \quad (95\%)$$

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ. Под действием сильных восстановителей нитросоединения превращаются в первичные амины. Этот метод применяется в основном для синтеза первичных ариламинов, так как ароматические нитросоединения более доступны по сравнению с алифатическими. В качестве восстановителя чаще всего используются олово и соляная кислота; получение анилина из нитробензола при помощи этого метода описано во всех студенческих руководствах для проведения практических работ по органической химии.

$$\underset{\text{нитробензол}}{C_6H_5NO_2} \xrightarrow[HCl/H_2O]{Sn} C_6H_5\overset{\oplus}{N}H_3\ Cl^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} \underset{\text{анилин}}{C_6H_5NH_2}$$

В качестве восстановителя используют также водород в присутствии катализатора (например, Pt). Алюмогидрид лития восстанавливает алифатические нитросоединения (алкил—NO_2) до аминов. В то же время ароматические нитросоединения (арил—NO_2) он восстанавливает до азосоединений (арил—N=N—арил).

---

6. Предложите способы превращения данных исходных веществ в указанные продукты. Можно использовать любые необходимые вещества.

а) $CH_3CHO \rightarrow CH_3CH_2NH_2$
б) $CH_3OH \rightarrow CH_3NH_2$
в) $CH_3OH \rightarrow CH_3NHCH_2CH_3$
г) $CH_3CO_2H \rightarrow CH_3C(O)NH_2$
д) $CH_3CH_2NHCH_3 \rightarrow C_6H_5C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$
е) $CH_3CH_2CH_2CO_2H \rightarrow CH_3CH_2CH_2NH_2$
ж) $CH_3CH_2CH_2CH_2OH \rightarrow CH_3CH_2CH_2NH_2$
з) $CH_3Cl \rightarrow CH_3CH_2NH_2$
и) 3-$NO_2C_6H_4CN$ (CN, NO_2 на бензольном кольце) $\rightarrow$ 3-$NH_2C_6H_4CH_2NH_2$ (CH_2NH_2, NH_2 на бензольном кольце)

21.5 МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ

Отдельные стадии реакций синтеза гетероциклических аминов не отличаются от тех, которые мы уже рассмотрели раньше. Тем не менее мы считаем целесообразным посвятить им отдельный раздел, поскольку многие способы

получения гетероциклов требуют применения последовательностей сложных реакций, обычно типа конденсаций.

ПИРИДИН. В промышленных масштабах это важное гетероциклическое соединение не синтезируют, а выделяют из каменноугольной смолы.

Основные методы получения замещенных пиридинов основаны на электрофильном замещении пиридина или его N-оксида (см. гл. 16).

предпочтительные положения для электрофильного замещения

Если прямое замещение невозможно, замещенный цикл синтезируют конденсацией аммиака, альдегида и ненасыщенного карбонильного соединения. Этот способ получения пиридинов по Ганчу дает дигидропиридин,

предварительные стадии

перенос протона

дигидропиридин (~85%)

(~60%)

$KOH/C_2H_5OH, H_2O$

CaO/нагревание $-CO_2$

2,6-диметилпиридин (~65%)

Рис. 21-2. Механизм синтеза пиридинов по Ганчу.

После окисления происходит гидролиз эфира дикарбоновой кислоты с образованием кислой соли. В результате нагревания соли в присутствии оксида кальция она декарбоксилируется и дает 2,6-диметилпиридин.

который затем превращают в ароматическое соединение окислением до соответствующего пиридина. (См. гл. 17, где описано аналогичное взаимопревращение НАД-Н/НАД⊕.) В приведенной ниже реакции в качестве ненасыщен-

ного карбонильного соединения взят енол ацетоуксусного эфира. Углеродный атом альдегидной группы (в данном случае углерод формальдегида) становится атомом С4 конечного продукта. Механизм этого довольно сложного превращения показан на рис. 21-2.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5+NH_3(\text{водн.})+CH_2O(\text{водн.}) \xrightarrow[\text{нагревание}]{} \overset{[O]}{\longrightarrow}$$

→ (2,6-диметилпиридин: H_3C, N, CH_3) **синтез замещенных пиридинов по Ганчу**

Основную схему реакции можно изменить, взяв вместо аммиака другое исходное соединение, содержащее атом азота, фигурирующий затем в качестве гетероатома, а вместо формальдегида — другой альдегид. Например, в приведенной ниже схеме для создания гетероциклического азота вместо аммиака используется енамин.

$$C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}(H)C{=}C(H)CH_3 + o\text{-}NO_2C_6H_4CHO + (H)(CN)C{=}C(NH_2)CH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{C_2H_5OH}$$

енамин

→ (1,4-дигидропиридин: $C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}$, H, $C_6H_4NO_2$, CN, H_3C, N–H, CH_3) $\overset{[O]}{\longrightarrow}$ (пиридин: $C_2H_5O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}$, $C_6H_4NO_2$, CN, H_3C, N, CH_3)

---

7. Напишите механизм первой стадии в приведенной выше модификации синтеза пиридинов по Ганчу.

Пиридин и его производные широко применяются в синтетической органической химии. Кроме того, некоторые очень простые производные пиридина играют важную роль в жизнедеятельности нашего организма. Так, *никотиновая кислота* (3-пиридинкарбоновая кислота и ее амид) является витамином, а изониазид (тубазид) применяется для лечения туберкулеза.

$$2CH_2{=}CH-CHO+NH_3 \rightarrow \underset{\beta\text{-пиколин}}{3\text{-}CH_3C_5H_4N} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{KMnO_4} \overset{H^{\oplus}}{\longrightarrow} \underset{\text{никотиновая кислота}}{3\text{-}CO_2HC_5H_4N}$$

$$\gamma\text{-пиколин} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{KMnO_4} \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{(4-}CO_2H\text{-пиридин)} \xrightarrow{SOCl_2} \text{(4-}COCl\text{-пиридин)} \xrightarrow[\text{(избыток)}]{H_2N-NH_2} O{=}C(-NHNH_2)\text{-пиридин (изониазид)}$$

γ-пиколин (из каменноугольной смолы)

изониазид

Изониазид представляет собой интересный химиотерапевтический препарат. Обычно его дают вместе с другими противотуберкулезными препаратами: это снижает вероятность генетической мутации бактерий в штамм, устойчивый к применяемому химиотерапевтическому средству. Биохимика, наверно, заинтересует то, что изониазид относится к тем немногим препаратам, метаболизм которых подвержен генетическому контролю. Как показали Д. Ивенс и сотрудники, необычно медленный метаболизм изониазида является аутосомным рецессивным признаком*. Изучение генетического контроля метаболизма лекарственных препаратов представляет огромный интерес для химиков, биохимиков и специалистов в области молекулярной биологии.

---

8. Одним из промежуточных продуктов синтеза изониазида служит хлорангидрид γ-пиколиновой кислоты. Почему это соединение, содержащее как умеренно нуклеофильный атом азота, так и реакционноспособную хлорангидридную группу, не разрушается в ходе реакции полимеризации, показанной ниже?

$$N\langle C_5H_4\rangle{-}C(=O){-}Cl + N\langle C_5H_4\rangle{-}C(=O){-}Cl \longrightarrow N\langle C_5H_4\rangle{-}C(O^{\ominus})(Cl){-}{}^{\oplus}N\langle C_5H_4\rangle{-}C(=O){-}Cl \xrightarrow{-Cl^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow N\langle C_5H_4\rangle{-}C(=O){-}\overset{\oplus}{N}\langle C_5H_4\rangle{-}C(=O){-}Cl \xrightarrow{\text{и т. д.}}$$

$$\longrightarrow N\langle C_5H_4\rangle{-}C(=O){-}\left({-}{}^{\oplus}N\langle C_5H_4\rangle{-}C(=O){-}\right)_n{-}Cl$$

полимер

ХИНОЛИН. Хинолин содержится в каменноугольном дегте; кроме того, его легко получить при помощи классического **синтеза Скраупа** — сложной реакции, которая проводится при нагревании в один прием и в одном сосуде. Ниже дан простейший пример такого синтеза и механизм реакции. Обратите внимание на то, что формула анилина написана как в правой, так и в левой части суммарного уравнения реакции, поскольку исходный и конечный анилины — это не одно и то же.

Суммарная реакция:

$$C_6H_5NH_2 + \underset{\text{глицерин}}{CH_2OH{-}CHOH{-}CH_2OH} + C_6H_5NO_2 \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2SO_4/FeSO_4} \underset{\text{хинолин}}{C_9H_7N} + C_6H_5NH_2 + H_2O$$

---

* *Evans D. A. P., Manley K. A., McKusick V. A.*, «Genetic Control of Isoniazid Metabolism in Man», Brit. Med. J., 2 485 (1960).

Механизм:

$$CH_2OH{-}CH(OH){-}CH_2OH \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2SO_4} CH_2{=}CH{-}CHO + 2H_2O$$

акролеин

А. [схема: анилин + $CH_2{=}CHCHO$ → (присоединение по Михаэлю) → ... → (H_2SO_4) → ... → (электрофильное ароматическое замещение) → 4-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин → ($H^{\oplus}$, $-H_2O$) → 1,2-дигидрохинолин]

Б. 3 (1,2-дигидрохинолин) + нитробензол $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ 3 хинолин + анилин + $2H_2O$

На последней стадии этого процесса нитробензол действует как окислитель, восстанавливаясь до анилина. Окислительная роль нитробензола подтверждается тем, что вместо него можно взять другой окисляющий агент, например мышьяковую кислоту (H_3AsO_4)

---

9. Напишите механизм превращения глицерина в акролеин в присутствии серной кислоты.

Замещенные хинолины получают при помощи аналогичных реакций, исходя из α,β-ненасыщенного альдегида. Для иллюстрации ниже приведен синтез 2-метилхинолина из анилина и 2-бутеналя.

$$C_6H_5NH_2 + CH_3{-}CH{=}CH{-}CHO \longrightarrow \text{2-метилхинолин}$$

2-бутеналь

2-метилхинолин

---

10. Синтез изохинолинов по Бишлеру — Напиральскому заключается в циклизации амидов β-фенилэтиламина, катализируемой кислотой. Сначала образуется промежуточный дигидроизохинолин, который затем *ароматизируют* (как правило, при помощи каталитического дегидрирования) и получают изохинолин;

N-(2-фенилэтил)ацетамид $\xrightarrow[-H_2O]{P_2O_5}$ 1-метил-3,4-дигидроизохинолин $\xrightarrow[\text{нагревание}]{Pd}$ 1-метилизохинолин $+ H_2$

N-(2-фенилэтил)ацетамид

1-метилизохинолин

а) Как можно синтезировать N-(2-фенилэтил)ацетамид, исходя из бензола и любого другого органического соединения, содержащего менее трех атомов углерода? б) Ука-

жите амиды, из которых по методу Бишлера — Напиральского можно получить следующие производные изохинолина:

1) (изохинолин с группой CH_3) 2) (изохинолин с группами CH_3 и CH_3)

21.6. РЕАКЦИИ АМИНОВ

Отличительной чертой аминов является их способность действовать как основания. Из всех органических молекул, обладающих основными свойствами, амины встречаются наиболее часто.

$$R{-}\ddot{N}H_2 + H{-}B^{\oplus} \longrightarrow R{-}N^{\oplus}H_3 + B$$ амин действует как основание

В следующей реакции амин действует как нуклеофил:

$$R{-}\ddot{N}H_2 + R'{-}L \longrightarrow R{-}N^{\oplus}H_2{-}R' + L^{\ominus}$$ амин действует как нуклеофил (L — уходящая группа)

Однако в присутствии достаточно сильного основания некоторые амины могут служить донорами протонов, т. е. вести себя как кислоты.

$$R{-}\ddot{N}H_2 + B^{\ominus} \longrightarrow R\ddot{N}H^{\ominus} + HB$$ амин действует как кислота

АМИНЫ КАК КИСЛОТЫ. Аммиак, а также первичные и вторичные амины способны отдавать протоны основаниям, образуя амид-анионы. (Это не то же самое, что амид $RCONH_2$.) Поскольку амид-анионы являются сильными основаниями, акцептор протонов должен быть еще более активным основанием. Такими «основаниями», которые обычно применяются для превращения аминов в амид-анионы, служат металлический натрий и металлический литий.

$$R{-}N(H){-}H(R) + B^{\ominus} \longrightarrow R{-}\overset{\ominus}{N}{-}H(R) + HB$$
амид-анион

$$2R{-}N(H){-}H(R) + 2Li \longrightarrow 2R{-}\overset{\ominus}{N}{-}H(R) + 2Li^{\oplus} + H_2$$

При растворении натрия в жидком аммиаке образуется голубой раствор, который содержит катионы натрия и сольватированные электроны. Если к такому раствору добавить хлорид железа(III), выделяется водород и голубая окраска исчезает. Прекращение выделения водорода означает, что образование амида натрия закончено.

$$2Na + 2NH_3\ (\text{жидк.}) \xrightarrow[NH_3\ (\text{жидк.})]{Fe(III)} 2Na^{\oplus}NH_2^{\ominus} + H_2$$
амид натрия

АЦИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ — ПОЛУЧЕНИЕ АМИДОВ. При обсуждении карбоновых кислот и их производных мы отмечали, что хлорангидриды превращаются в амиды под действием аммиака.

$$R-C(=O)-L + NH_3 \rightarrow \left[R-\overset{O^{\ominus}}{\underset{\overset{\oplus}{N}H_3}{C}}-L \right] \rightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 + HL$$

Этот же процесс можно использовать для получения амидов первичных и вторичных аминов, например, когда нужно превратить жидкий амин в его твердое производное.

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-L + R'NH_2(R'_2NH) \rightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHR' \left(R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR'_2 \right) + HL$$

Образовавшаяся кислота HL связывает эквивалентное количество непрореагировавшего амина. (Почему?) Данный метод становится неэкономичным, если амин трудно синтезировать или он представляет собой дорогостоящий реактив. По этой причине амины часто ацилируют при помощи так называемой **реакции Шоттена — Баумана**, которая сводится к взаимодействию между амином и ацилирующим агентом в присутствии водного раствора едкого натра. Реакция состоит из двух стадий, в процессе которых амин успешно конкурирует с гидроксид-ионом и ацилируется, а гидроксид-ион связывает образующуюся кислоту (HCl).

$$(CH_3)_3C-(CH_2)_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl + \text{пирролидин (NH)} \xrightarrow[10\ °C]{OH^{\ominus}/H_2O} (CH_3)_3C-(CH_2)_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N\text{(пирролидинил)}$$

Третичные амины взаимодействуют с хлорангидридами, давая четвертичные соли, которые сами являются ацилирующими агентами. В качестве примера ниже показано, как такая соль ацилирует воду. Процесс в целом представляет собой гидролиз ацилгалогенида, катализируемый пиридином.

$$\underset{\text{пиридин}}{C_5H_5\ddot{N}} + R-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-Cl \rightarrow C_5H_5\overset{\oplus}{N}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-R \quad Cl^{\ominus}$$

$$C_5H_5\overset{\oplus}{N}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-R + H_2\ddot{O} \rightarrow C_5H_5\overset{\oplus}{N}-\overset{:O:^{\ominus}}{\underset{H-\overset{\oplus}{O}-H}{C}}-R \rightarrow C_5H_5N + R-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\overset{\oplus}{O}H_2 \rightarrow C_5H_5\overset{\oplus}{N}-H + R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$$

НИТРОЗИРОВАНИЕ. Азотистая кислота (HONO) неустойчива, но ее водный раствор можно получить, растворив нитрит натрия при охлаждении в разбавленной кислоте, например соляной. Первичные *алифатические* амины реагируют с холодным водным раствором азотистой кислоты, давая *алкилдиазониевые соли*, при разложении которых образуется смесь разнообразных продуктов.

$$CH_3CH_2CH_2NH_2 \xrightarrow[H_2O]{[HONO]} [CH_3CH_2CH_2N_2^{\oplus}] \xrightarrow{-N_2} [CH_3CH_2CH_2^{\oplus}] \xrightarrow{H_2O}$$

$$\rightarrow \begin{cases} CH_3CH_2CH_2OH \\ CH_3CH(OH)CH_3 \\ CH_3CH=CH_2 \\ (CH_2)_3 \end{cases}$$

При взаимодействии первичных *ароматических аминов* с азотистой кислотой получаются гораздо более важные и более устойчивые ароматические соли диазония. Для иллюстрации ниже приведена реакция анилина с азотистой кислотой с образованием катиона фенилдиазония.

Общая схема реакции:

$$ArNH_2 + HONO \xrightarrow[H_2O]{0^\circ C} Ar\overset{\oplus}{N} \equiv N:$$

ион арилдиазония

Пример:

$$C_6H_5NH_2 + [HONO] \xrightarrow[H_2O]{0^\circ C} C_6H_5N_2^{\oplus}$$

катион фенилдиазония

Вторичные и алифатические, и ароматические амины реагируют с азотистой кислотой, давая N-нитрозоамины желтого цвета. Эти соединения, амиды азотистой кислоты, являются очень слабыми основаниями. Неорганические нитриты, которые в течение долгого времени использовались при консервировании пищевых продуктов, а также в мясной промышленности, оказались мутагенами. Их действие связано, по-видимому, с образованием неустойчивых N-нитрозоаминов после того, как азотистая кислота возникает из нитрит-ионов при физиологических значениях pH.

Токсичность некоторых нитрозоаминов, полученных из вторичных аминов, наводит на мысль об опасности этих соединений. Например, известно, что N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин вызывают рак. Ниже показано получение некоторых нитрозоаминов *.

Общая схема реакции:

$$RR'\ddot{N}{-}H + [HONO] \longrightarrow RR'\ddot{N}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}:$$

N-нитрозоамин (*часто токсичен*)

Примеры:

$$(CH_3)_2\ddot{N}{-}H + [HONO] \longrightarrow (CH_3)_2\ddot{N}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}:$$

N-нитрозодиметиламин (*канцероген!*)

$$(CH_3CH_2)_2\ddot{N}{-}H + [HONO] \longrightarrow (CH_3CH_2)_2\ddot{N}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}:$$

N-нитрозодиэтиламин (*канцероген!*)

$$C_6H_5{-}\ddot{N}(H){-}CH_3 + [HONO] \rightarrow C_6H_5{-}\ddot{N}(CH_3){-}\ddot{N}{=}\ddot{O}: \quad (90\%)$$

N-метиланилин → *N*-нитрозо-*N*-метиланилин

* Реакцию аминов с азотистой кислотой можно использовать для того, чтобы различать первичные, вторичные и третичные амины. Однако, учитывая, что образующиеся в реакции продукты могут быть токсичными, следует избегать этого способа различения аминов.

При взаимодействии *третичных алкиламинов* с азотистой кислотой получаются сложные смеси; поэтому мы не будем останавливаться на этой реакции. *Третичные ароматические амины* быстро реагируют с азотистой кислотой, давая *п*-нитрозоариламины. При этом электрофильном ароматическом замещении $NO^{\oplus}$ атакует ароматическое кольцо.

Общая схема реакции:

$$R(R')N-C_6H_4 + [HONO] \xrightarrow[H_2O]{0\,^{\circ}C} R(R')N-C_6H_4-\ddot{N}=\ddot{O}:$$

п-нитрозоариламин

Пример:

$$(CH_3)_2N-C_6H_5 + NaNO_2 + H_2SO_4 \xrightarrow[0^{\circ}\,C]{H_2O} (CH_3)_2N-C_6H_4-\ddot{N}=\ddot{O}:$$

N,N-диметиланилин → *п*-нитрозо-N,N-диметиланилин

Простые амиды $[RC(O)NH_2]$ взаимодействует с азотистой кислотой, давая карбоновую кислоту и азот. Ключевой стадией реакции является превращение амида в диазоний-ион. В обобщенном виде реакция представлена ниже:

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 \xrightarrow{[HONO]} \left[R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N_2\right]^{\oplus} \xrightarrow{H_2O} RCO_2H + N_2 + H^{\oplus}$$

Мочевина представляет собой растворимый в воде диамид, который взаимодействует с азотистой кислотой подобно моноамидам, давая в качестве продуктов воду, азот и диоксид углерода. Поэтому часто избыток азотистой кислоты удаляют из реакционной смеси, добавляя мочевину.

$$\underset{\text{мочевина}}{H_2N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2} + 2[HONO] \rightarrow 2N_2 + 2H_2O + \left[HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH\right] \downarrow CO_2 + H_2O$$

11. Нарисуйте две резонансные структуры N-нитрозодиметиламина.

12. При сравнительно высокой кислотности азотистой кислоты ее активным нитрозирующим агентом является $NO^{\oplus}$. а) Какова структура продукта, образующегося в результате реакции третичного амина с этой электронодефицитной частицей? б) Какова структура продукта, образующегося при взаимодействии вторичного амина с $NO^{\oplus}$? в) Каким образом этот продукт, получаемый в «б», превращается в N-нитрозамин?

13. Первичный амин реагирует с азотистой кислотой с образованием частицы **А** (см. ниже). а) Предложите механизм превращения **Б** в **В**. Теперь вы подошли к пониманию механизма превращения первичного амина в ион диазония (**В**)!

$$R-NH_2 + [HONO] \xrightarrow{H^{\oplus}} R-\overset{H}{\underset{H}{N^{\oplus}}}-\ddot{N}=\ddot{O} \underset{}{\overset{-H^{\oplus}}{\rightleftarrows}} R-\underset{H}{\ddot{N}}-\ddot{N}=\ddot{O}: \quad (\text{А})$$

$$\uparrow\downarrow$$

$$\underset{\text{В}}{R-\overset{\oplus}{N}\equiv N:} + H_2O \overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows} R-\ddot{N}=\ddot{N}-\ddot{O}H \quad (\text{Б})$$

Примечание: помните, что эта реакция протекает в кислой среде.)

N-Алкиламиды под действием азотистой кислоты дают N-нитрозопроизводные, которые представляют собой предшественники диазоалканов. Наиболее известен из них N-нитрозосульфонамид, называемый также *диазальдом*. Из него получают диазометан (CH_2N_2).

$$CH_3-C_6H_4-\overset{O}{\underset{O}{\overset{\|}{\underset{\|}{S}}}}-N(H)(CH_3) \xrightarrow{[HONO]} CH_3-C_6H_4-\overset{O}{\underset{O}{\overset{\|}{\underset{\|}{S}}}}-N(N{=}O)(CH_3)$$

N-нитрозо-N-метил-*п*-толуолсульфонамид (диазальд)

Ниже показан синтез другого предшественника диазометана — N-нитрозо-N-метилмочевины.

$$H_3C-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 \xrightarrow{[HONO]} H_3C-N(N{=}O)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2$$

N-метилмочевина — N-нитрозо-N-метилмочевина (канцероген!)

Приведенные ниже уравнения показывают, как под действием раствора едкого натра N-нитрозо-N-метилмочевина превращается в диазометан. Несвязывающие электроны кислорода и азота обозначены для того, чтобы облегчить понимание механизма.

$$CH_3-N(N{=}O)-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-NH_2 + {:}\ddot{O}H^{\ominus} \xrightarrow{H_2O} CH_3-N(N{:}{:}OH\text{...}O^{\ominus})-\overset{:O:^{\ominus}}{C}-NH_2 \rightarrow CH_3-\ddot{N}{=}\ddot{N}-\ddot{O}{:}^{\ominus} + H\ddot{O}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{N}H_2$$

метилдиазотат-ион

$$CH_3-\ddot{N}{=}\ddot{N}-\ddot{O}{:}^{\ominus} \rightleftarrows {}^{\ominus}{:}CH_2-\ddot{N}{=}\ddot{N}-\ddot{O}-H \xrightarrow{-OH^{\ominus}} CH_2N_2$$

диазометан

---

14. а) Приведите пример использования диазометана в органическом синтезе. б) Нарисуйте две основные резонансные структуры диазометана.

ОБРАЗОВАНИЕ ИМИНОВ. В гл. 17 мы уже рассказали вам о реакциях альдегидов и кетонов с аммиаком, приводящих к образованию иминов. Первичные и вторичные амины взаимодействуют с карбонильными соединениями, давая *карбиноламины*, которые подвергаются дегидратации до иминов (*оснований Шиффа*). Шиффовы основания играют важную роль в ряде биологических процессов, например в цикле Кребса (разд. 20.9) и в реакциях переаминирования (гл. 17).

Общая схема реакции:

$$R'NH_2 + R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R \rightleftarrows R'-\overset{H}{N}-\underset{R}{\overset{OH}{C}}-R \xrightarrow{-H_2O} R'\ddot{N}{=}CR_2$$

карбиноламин — кетимин

$$R'NH_2 + R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H \rightarrow \text{карбиноламин} \rightarrow R'\ddot{N}{=}C(H)R$$

альдимин

Механизм:

$$\underset{\text{H}-\ddot{\text{N}}-\text{R},\ \text{H}}{>C=O} \rightleftharpoons \underset{1}{-\overset{O^{\ominus}}{C}-N^{\oplus}H_2R} \rightleftharpoons \underset{2}{-\overset{OH}{C}-\ddot{N}HR} \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} \underset{3}{-\overset{\overset{\oplus}{O}H_2}{C}-\ddot{N}HR} \overset{-H^{\ominus}}{\rightleftharpoons} \underset{4}{>C=\ddot{N}-R} + H_2O$$

Пример:

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + CH_3-NH_2 \xrightarrow[\text{дегидратирующий агент } (-H_2O)]{\text{эфир}} \underset{\text{ацетальдимин}}{CH_3-\overset{H}{\overset{|}{C}}=NCH_3} \quad (40\%)$$

ЕНАМИНЫ. При взаимодействии с аминами альдегиды и кетоны могут давать не только имины. Рассмотрим реакцию *вторичного* амина с карбонильным соединением. Процесс начинается аналогично реакции первичного амина с карбонильным соединением. Однако, как следует из ниже приведенных уравнений, отщепление воды на стадии *г* не может привести к нейтральному продукту. Образуется соль иммония (4).

$$\underset{\text{H}-\ddot{\text{N}}-\text{R},\ \text{R}}{>C=O} \overset{a}{\rightleftharpoons} \underset{1}{-\overset{O^{\ominus}}{C}-\overset{\oplus}{N}HR_2} \overset{б}{\rightleftharpoons} \underset{2}{-\overset{OH}{C}-\ddot{N}R_2} \underset{в}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} \underset{3}{-\overset{\overset{\oplus}{O}H_2}{C}-\ddot{N}R_2} \overset{г}{\rightleftharpoons} \underset{4}{>C=\overset{\oplus}{N}R_2}$$

Если у атома углерода, связанного с углеродом двойной связи, имеется атом водорода, то на стадии образования иона иммония он отщепляется, что приводит к образованию нейтральной частицы, называемой **енамином** (**алкен + амин**).

$$\underset{4}{>\overset{H}{\overset{|}{C}}-C=\overset{\oplus}{N}R_2} \rightleftharpoons >C=C(-NR_2) + H^{\oplus}$$

Несколько примеров образования енаминов показано ниже. Процесс образования енаминов обратим. Образующиеся енамины будут реагировать с разбавленными кислотами с образованием исходных карбонильных соединений. Поэтому воду, образующуюся в процессе взаимодействия карбонильных соединений с амином, обычно удаляют (перегонкой).

Общая схема реакции:

$$R-\overset{H}{\overset{|}{N}}-R + R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2R'' \xrightarrow[\text{нагревание}]{-H_2O} \underset{\text{енамин}}{R-\overset{R}{\overset{|}{N}}-\overset{R'}{\overset{|}{C}}=CHR''}$$

Примеры:

Циклогексанон + $(CH_3)_2NH$ $\underset{\longleftarrow}{\overset{H^{\oplus}}{\longrightarrow}}$ N,N-диметил-1-циклогексенамин + H_2O

CH_3-CH_2CHO + пиперидин $\underset{\longleftarrow}{\overset{H^{\oplus}}{\longrightarrow}}$ $CH_3-CH=CH-N$(пиперидил) + H_2O

---

15. Предложите комбинации карбонильного соединения и амина, каждая из которых приведет к следующим енаминам:

а) $CH_3CH=CH-N(CH_3)C_6H_5$

б) $(CH_3)_2C=CH-N$(пиперидил)

в) 1-циклогексенил$-N$(пиперидил)

16. Напишите механизм *гидролиза енамина*

N,N-диметил-1-циклогексенамин $+ H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}}$ циклогексанон$=O + (CH_3)_2\overset{\oplus}{N}H_2$

Одно из применений енаминов в органическом синтезе заключается в их алкилировании (**реакция Сторка**). Как показано ниже, α-алкилирование неактивного кетона происходит значительно легче, если сначала превратить его в енамин.

Общая схема реакции:

$$\underset{\text{(C(=O)–C–H)}}{} + R_2NH \longrightarrow R_2N-C=C \xrightarrow{R'X} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} O=C-C-R'$$

Примеры:

A Циклогексанон + пирролидин (NH) $\xrightarrow{-H_2O}$ [1-пирролидинил-1-циклогексен $\leftrightarrow$ иминиевый ион с карбанионом $:\ominus$] $\xrightarrow{C_6H_5CH_2Cl}$ иминиевая соль ($N^{\oplus}$, $Cl^{\ominus}$) с заместителями H и $CH_2C_6H_5$

Иминиевый ион ($N^{\oplus}$, H, $CH_2C_6H_5$) $\xrightarrow[H^{\ominus}]{H_2O}$ 2-бензилциклогексанон (O, H, $CH_2C_6H_5$) (55%)

Б (50%)

17. Напишите механизм алкилирования енамина.

$+ CH_3CH_2Cl \longrightarrow$ $Cl^{\ominus}$

18. Исходя из циклогексанона и используя любые необходимые органические и неорганические реактивы, напишите схемы синтеза следующих соединений:

а) б) в) г)

Как показано ниже, енамины можно также ацилировать, в результате чего образуются обычно β-дикетоны. Пример превращения енамина в β-дикетон показан ниже.

Общая схема реакции:

$$+ R''-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl \rightarrow \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

Пример:

$$+ CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \xrightarrow{-Cl^{\ominus}} \xrightarrow{А} \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{Б}$$

Мы уже знаем, что β-дикетоны образуют устойчивые карбанионы, которые могут алкилироваться.

$$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow[-X^{\ominus}]{R-X} -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$$

Поскольку ацилирование енаминов приводит исключительно к β-дикетонам, последовательность превращений *простой кетон → енамин → ацилированный енамин → β-дикетон → алкилированный β-дикетон* может быть использована для синтеза сложных соединений. Для иллюстрации проводится следующий пример:

$$\text{циклогексанон} + \text{пирролидин} \xrightarrow[-H_2O]{H^{\oplus}} \text{1-пирролидинилциклогексен} \xrightarrow{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl} \text{иминиевая соль } (N^{\oplus}),\ 2\text{-}C(=O)C_6H_5$$

$$\xrightarrow{H_2O} \text{2-бензоилциклогексанон} \xrightarrow[C_2H_5OH]{CH_3Cl,\ C_2H_5O^{\ominus}} \text{2-бензоил-2-метилциклогексанон } (C_6H_5,\ CH_3)$$

---

19. Предложите схемы синтеза следующих соединений. Можно использовать любые исходные вещества, однако они не должны содержать более одной углерод-кислородной двойной связи.

а) $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$

б) 2-ацетилциклогексанон (циклогексанон с группой $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$)

в) $(CH_3)_2CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_3}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2C_6H_5$

г) 2-метил-2-(циклогексилкарбонил)циклогексанон (CH_3)

20. Было высказано предположение, что главное преимущество, благодаря которому енамины применяются в органическом синтезе, состоит в том, что они содержат *нуклеофильный атом углерода*. Укажите этот атом в каком-нибудь простом енамине. Назовите источник электронов этого нуклеофильного углерода.

ОКИСЛЕНИЕ — ЭЛИМИНИРОВАНИЕ ПО КОУПУ. Хотя все амины легко окисляются, интерес представляет только окисление третичных аминов, дающее оксиды третичных аминов $R_3\overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{O}$.

Общая схема реакции:

$$R_3N: + H_2O_2 \rightarrow R_3\overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{\ddot{\underset{..}{O}}}: + H_2O$$

оксид третичного амина

Примеры:

$$C_6H_5-\ddot{N}(CH_3)_2 + H_2O_2 \rightarrow C_6H_5-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2-\ddot{O}:^{\ominus} + H_2O$$

N,N-диметиланилин-N-оксид

$$C_5H_5\ddot{N} + H_2O_2 \rightarrow C_5H_5\overset{\oplus}{N}-\ddot{O}:^{\ominus} + H_2O$$

пиридин-N-оксид

При нагревании оксида амина, который содержит отщепляемый β-водородный атом, до температуры около 150 °С он разлагается на алкен и производное гидроксиламина. Предполагают, что эта реакция представляет собой согласованный процесс, протекающий через циклическое переходное состояние.

Общая схема реакции:

$$H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{O^{\ominus}}{\underset{R}{N^{\oplus}}}-R \xrightarrow{\text{нагревание}} {>}C=C{<} + R_2N-OH$$

Механизм:

$$H-\overset{|}{C}-\overset{|}{C}-N^{\oplus}(-\ddot{O}:^{\ominus}) \rightarrow \left[H\cdots\ddot{O}:^{\ominus}\ ;\ C\cdots C\cdots N^{\oplus}\right] \rightarrow {>}C=C{<} + {>}\ddot{N}-OH$$

активированный комплекс
(*а-образующиеся связи,*
б-разрывающиеся связи)

Представление о том, что этот тип элиминирования осуществляется через циклический активированный комплекс, подтверждается стереохимией данного процесса, приводящего в основном к одному геометрическому изомеру алкена (*цис* или *транс*). Например, пиролиз *трео*-изомера диметил-(3-фенил-2-бутил)аминоксида дает главным образом *цис*-2-фенил-2-бутен, в то время как из *эритро*-изомера образуется преимущественно *транс*-алкен.

трео-диметил-(3-фенил-2-бутил)аминоксид $\xrightarrow{150\,°C}$ [переходное состояние] $\rightarrow$ *цис*-2-фенил-2-бутен (C_6H_5, H / CH_3, CH_3) + $(CH_3)_2NOH$

эритро-диметил-(3-фенил-2-бутил)аминоксид $\xrightarrow{150°}$ [переходное состояние] $\rightarrow$ *транс*-2-фенил-2-бутен (C_6H_5, CH_3 / CH_3, H) + $(CH_3)_2NOH$

Такая специфичность объясняется согласованным циклическим переходным состоянием, при котором β-водородный атом и аминный остаток отщепляются с одной и той же стороны двойной связи. Пять атомов, наиболее важных для возникновения переходного состояния ($H-C_{\beta}-C_{\alpha}-N-O$), лежат в одной плоскости активированного комплекса. Это один из примеров

цис- или *син*-элиминирования, известного под названием *элиминирования по Коупу*.

Одно из преимуществ этого метода синтеза алкенов состоит в том, что он позволяет получить двойную связь в условиях, которые не приводят к изомеризации или сопряжению с уже существующей двойной связью.

$$CH_2{=}CH{-}(CH_2)_3\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2(\text{—}O^{\ominus}) \xrightarrow{160^\circ C} CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 + (CH_3)_2NOH \quad (61\%)$$

Если в молекуле оксида амина содержатся два разных β-водородных атома, распределение продуктов нередко можно предсказать на основании статистического анализа. Кроме того, если могут образоваться и *цис-*, и *транс*-алкен, преобладает обычно *транс*-изомер. Приведенный ниже пример поясняет эти условия.

$$CH_3CH_2{-}CH(CH_3){-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2{-}O^{\ominus} \xrightarrow[91\%]{150^\circ C} CH_3CH{=}CHCH_3 \; (21\%\ \textit{транс}) \; (12\%\ \textit{цис}) + CH_3CH_2CH{=}CH_2 \; (67\%)$$

---

21. Почему элиминирование по Коупу называется *син*-элиминированием?

22. Сложные эфиры при высокой температуре превращаются в алкены. а) Напишите механизм, согласующийся со следующими данными.

$$(D_3C)(CH_3)CH{-}C(D_3C)(CH_3){-}O{-}C(=O){-}CH_3 \xrightarrow[-CH_3CO_2H]{250^\circ C} (D_3C)(CH_3)C{=}C(D_3C)(CH_3)$$

$$(D_3C)(CH_3)CH{-}C(H_3C)(CD_3){-}O{-}C(=O){-}CH_3 \xrightarrow[-CH_3CO_2H]{250^\circ C} (D_3C)(CH_3)C{=}C(H_3C)(CD_3)$$

б) В чем преимущество этого метода по сравнению с дегидратацией спирта (предшественника сложного эфира) под действием, например, серной кислоты?

21.7. АЛКАЛОИДЫ

«Алкалоид»—довольно неудачный термин, которым обозначают азотсодержащие соединения основного характера, содержащие по меньшей мере один гетероцикл. Алкалоиды представляют собой природные продукты растительного происхождения, и нередко они оказывают сильное биологическое действие на организм человека. Хотя функция этих сложных соединений в растениях остается неясной, мы обязаны им многими ценными фармацевтическими препаратами и вместе с тем рядом серьезных социальных и моральных проблем.

Мы не имеем возможности рассмотреть все даже наиболее важные алкалоиды и потому остановимся лишь на некоторых интересных представителях нескольких групп алкалоидов. Алкалоиды обычно группируют по типам гетероциклов, которые они содержат.

КОНИИН. Физиологическое действие этого алкалоида известно с давних времен, хотя название его встречается очень редко. Кониин содержится в болиголове (*Conium maculatum*), от сока которого, согласно легенде, умер приговоренный к смертной казни Сократ.

CH_2

H_2C CH_2

H_2C $CHCH_2CH_2CH_3$

N

H

кониин

НИКОТИН. На долю никотина приходится 75% общего содержания алкалоидов в табаке. Даже в низких концентрациях никотин крайне токсичен для человека. Его водорастворимая сернокислая соль — никотинсульфат — применяется в качестве сильного инсектицида.

Интересно, что никотин сначала возбуждает вегетативные нервные ганглии, а затем блокирует их, так что они более не реагируют ни на какое возбуждение (в том числе и на сам никотин). Никотин деполяризует нервную мембрану и включает «потенциал действия». Помимо ганглионарной активности и токсичности, этот алкалоид является мутагеном и тератогеном (см. гл. 24) для некоторых низших животных.

Один из методов синтеза никотина в лабораторных условиях показан ниже.

3-цианопиридин (CN, N) $+ BrMgCH_2CH_2CH_2OC_2H_5 \rightarrow \xrightarrow{H_2O}$ пиридил–$\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_3-OC_2H_5$ (N) $\xrightarrow{NH_2OH}$

$\rightarrow$ пиридил–$\overset{NOH}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_3OC_2H_5$ (N) $\xrightarrow[CH_3CO_2H]{Zn}$ пиридил–$\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}(H)-(CH_2)_3OC_2H_5$ (N) $\xrightarrow{HBr} \xrightarrow{OH^{\ominus}}$

$\rightarrow$ пиридил–$\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}(H)-CH_2CH_2CH_2Br$ (N) $\xrightarrow{-HBr}$ пиридил–C(H) в цикле HN—CH_2—CH_2—CH_2 (N) $\xrightarrow[б)\ OH^{\ominus}]{а)\ CH_3I}$ пиридил–пирролидин (N–CH_3) (N)

никотин

КАПСАИЦИН. Любители острых блюд должны быть благодарны капсаицину —«жгучему» компоненту мексиканского, испанского и других видов перца. Капсаицин относят к алкалоидам на основании его происхождения

и физиологической активности, хотя он и не содержит гетероцикла и основного азота.

$$HO-C_6H_3(OCH_3)-CH_2-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4CH=CHCH(CH_3)_2$$

капсаицин

ГИОСЦИАМИН, СКОПОЛАМИН И КОКАИН. Эти три алкалоида относятся к алкалоидам группы тропана; все они содержат тропановую циклическую систему.

тропан

Гиосциамин — основной алкалоид таких ядовитых растений, как белена и белладонна. В результате рацемизации он дает хорошо известный *атропин*. Атропин применяется в медицине в качестве холинолитического препарата: он действует на парасимпатические рецепторы эффекторных органов и центральной нервной системы. В низких концентрациях атропин оказывает слабое влияние на автономные ганглии и на нервномышечное соединение, но только благодаря его воздействию на ганглии в высоких концентрациях атропин может служить противоядием при отравлении диизопропилфторфосфатом (см. «Основные термины» в конце главы).

$$O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-C_6H_5$$

(—)-гиосциамин и атропин

---

23. а) Определите хиральные центры в гиосциамине. б) Объясните, каким образом основание вызывает рацемизацию (—)-гиосциамина в оптически неактивный атропин. в) Хиральный центр в боковой цепи гиосциамина имеет S-абсолютную конфигурацию. Нарисуйте полную трехмерную структуру гиосциамина.

24. Гидролиз атропина дает два продукта: тропин и (±)-троповую кислоту. Нарисуйте структурные формулы тропина и троповой кислоты.

Скополамин заслужил печальную известность в качестве препарата, который заставляет человека в бессознательном состоянии говорить правду. Кроме того, он оказывает тормозящее действие на центральную нервную

систему и применяется для лечения паркинсонизма и предотвращения паралича.

скополамин

Кокаин применялся в медицине как местное анестезирующее средство. Организм человека быстро привыкает к кокаину и в дальнейшем не может без него обойтись. Кокаин выделяют из листьев *Erythroxylum coca* — кустарника, произрастающего в Перу и Боливии.

кокаин

ПАПАВЕРИН И МОРФИН. Высушенный млечный сок опийного мака (*Papaver somniferum*) или опий содержит две группы алкалоидов. К первой группе *бензилизохинолиновых алкалоидов* относятся **папаверин** и **наркотин**; вторая группа с *фенантреновой структурой* включает **морфин** и **кодеин**. Из опийного мака было выделено свыше двадцати различных алкалоидов.

Папаверин оказывает спазмолитическое действие. Морфин, на долю которого приходится около 10% опия, до сих пор применяется как обезболивающее средство, но только в очень редких случаях: организм привыкает к нему так же, как и к другим наркотикам. Кодеин отличается от морфина тем, что содержит метоксигруппу в бензольном кольце вместо гидроксильной группы. Кодеин наряду с терпингидратом входит в состав микстур от кашля, но его употребление контролируется правительством, так как кодеин тоже относится к наркотикам.

папаверин

наркотин

морфин (R = H)
кодеин (R = CH_3)

Героин. Это вещество является не природным соединением, а диацетатом морфина.

ТУБОКУРАРИНХЛОРИД. Аборигены Южной Америки в течение многих веков смазывали ядом кураре наконечники стрел. Они различали три вида кураре и хранили его соответственно в бамбуковых трубках, глиняных горшках и высушенных тыквах. Кураре, который применяется в медицине, извлекают из растения *Chondodendron tomentosum* R. и P (семейство *Menispermaceae*), содержащего (+)-тубокураринхлорид.

(+)-тубокураринхлорид

Кураре оказывает слабое действие на центральную нервную систему. Смерть в результате контакта с этим активным мышечным релаксантом наступает обычно от паралича дыхательных мышц. Кураре используют наряду с анестезирующими средствами при хирургических операциях, так как он способствует мышечной релаксации, не приводя к опасным побочным эффектам, связанным с общим наркозом. Кураре постепенно вытесняется в анестезии синтетической дичетвертичной аммониевой солью — сукцинилхолиниодидом, но он по-прежнему применяется для диагностики тяжелой формы миастении (мышечной слабости).

$$\left((CH_3)_3\overset{\oplus}{N}-CH_2-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2\right)_2\ 2I^{\ominus}$$

сукцинилхолиниодид

ХИНИН. Многие из нас привыкли считать, что главными медицинскими проблемами нашего времени являются сердечные заболевания и рак. Однако на самом деле наибольшую опасность представляет собой *малярия*: от нее страдают сотни миллионов людей и около миллиона заболевают ею ежегодно *. Не удивительно поэтому, что хинное дерево (*Cinchona ledgeriana*) относят к одной из самых ценных пород в мире. В коре этого дерева содержится *хинин* — первое лекарство, которым стали лечить малярию. Спрос на него все время превышает предложение; к счастью, удалось синтезировать несколько препаратов, активных против малярии. Первый из них — *атебрин* (хинакрин) — был получен в 1930 г. При его употреблении кожа желтеет, и он постепенно был вытеснен другими антималярийными препаратами.

Хинин и атебрин содержат две интересные гетероциклические системы. В состав хинина входит *хинуклидиновое* ядро в боковой цепи, в то время как ядром атебрина служит *акридин*.

хинин

* Это утверждение автора справедливо только для некоторых тропических стран.— *Прим. ред.*

CH_3
$CH-(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$
NH
CH_3O ... Cl

атебрин (хинакрин)

хинуклидин   акридин

ДЛК (LSD-25). Спорынья — это грибок, который поражает злаки, главным образом рожь. Антонов огонь, болезнь, известная с давних времен, наблюдается при отравлении спорыньей. Все алкалоиды спорыньи являются производными лизергиновой кислоты; мы рассмотрим сейчас одно из них.

ДЛК (LSD)   лизергиновая кислота

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) больше известен под названием LSD-25 (от немецкого *Lysergsäure diäthylamid*). Это соединение представляет собой галлюциноген: оно вызывает почти такие же психотические состояния, как при шизофрении. ДЛК — один из самых сильных галлюциногенов, распространенных в настоящее время: достаточно всего 50 мкг ДЛК, чтобы вызвать психотические расстройства. Согласно современным представлениям, ДЛК нарушает баланс серотонина в мозгу, что и приводит к психотическому состоянию. Кроме того, введение ДЛК в организм человека или животных обусловливает отклонения от нормального развития зародыша.

$CH_2CH_2NH_2$
HO
N
H

серотонин (5-окситриптамин)

21.8. ХИМИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ АМИНОВ*

ПРОБА ГИНСБЕРГА. Первичные, вторичные и третичные амины различают обычно на основании их реакции с бензолсульфохлоридом. Реакция осуществляется в две стадии. *Первая стадия*: небольшое количество амина

* Реакцию азотистой кислоты с аминами иногда используют для того, чтобы различить первичные, вторичные и третичные амины. Однако этой реакции следует избегать, поскольку она может привести к токсичным соединениям типа N-нитрозаминов.

и бензолсульфохлорида смешивают с избытком едкого натра. Эту смесь оставляют на несколько минут. *Вторая стадия*: реакционную смесь подкисляют. Результаты, которые можно наблюдать после проведения этих двух стадий, представлены в табл. 21-2.

Таблица 21-2

Проба Гинсберга

$$C_6H_5SO_2Cl + \text{амин} \xrightarrow[H_2O]{OH^-} A \xrightarrow[H_2O]{HCl} Б$$

Амин	Наблюдения	
	А	Б
Первичный	Реакция идет и продукт растворяется в щелочи	Продукт выпадает в осадок
Вторичный	Реакция идет, но продукт не растворяется в щелочи	Реакция не идет
Третичный	Реакция может идти или не идти в зависимости от конкретного случая. Если реакция идет, продукт разлагается, регенерируя амин	Амин растворяется

Химизм этого различного поведения дан ниже.

Первичные амины. При взаимодействии первичных аминов с бензолсульфохлоридом образуются твердые сульфамиды. Это проиллюстрировано ниже на примере анилина.

$$C_6H_5NH_2 + C_6H_5SO_2Cl \rightarrow C_6H_5-\overset{O}{\underset{O}{\overset{\|}{\underset{\|}{S}}}}-NH-C_6H_5$$

Эти сульфамиды содержат кислый атом водорода и потому растворяются в водном растворе щелочи, а при подкислении вновь выпадают в осадок.

$$C_6H_5-\overset{O}{\underset{O}{\overset{\|}{\underset{\|}{S}}}}-NH-C_6H_5 + NaOH \xrightarrow{H_2O} C_6H_5-\overset{O}{\underset{O}{\overset{\|}{\underset{\|}{S}}}}-N^{\ominus}(Na^{\oplus})-C_6H_5 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_6H_5-\overset{O}{\underset{O}{\overset{\|}{\underset{\|}{S}}}}-NH-C_6H_5$$

водорастворимая соль

Вторичные амины. Вторичные амины тоже реагируют с бензолсульфохлоридом, давая сульфамиды. Однако в отличие от сульфамидов первичных аминов они не содержат кислого атома водорода при атоме азота и поэтому не реагируют с едким натром с образованием растворимой натриевой соли. Таким образом, после первой стадии этой реакции в пробирке остается твердое вещество. Добавление кислоты к реакционной смеси не приводит ни к каким визуальным изменениям: твердый сульфамид остается в пробирке.

$$(CH_3CH_2CH_2)_2NH + C_6H_5SO_2Cl \rightarrow C_6H_5-\overset{O}{\underset{O}{\overset{\|}{\underset{\|}{S}}}}-N(CH_2CH_2CH_3)_2 \xrightarrow{OH^{\ominus}} \text{реакция не идет}$$

Третичные алкиламины. В результате реакции третичных алкиламинов с бензолсульфохлоридом получается четвертичная соль.

$$C_6H_5SO_2Cl + N(CH_3)_3 \rightarrow C_6H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\overset{O}{\|}}{S}}-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{N^{\oplus}}}-CH_3 \quad Cl^{\ominus}$$

соль

Эта соль под действием водного раствора щелочи превращается вновь в амин. Поэтому в результате первой стадии реакции создается впечатление, что третичные амины не взаимодействуют с бензолсульфохлоридом. При добавлении соляной кислоты в конце реакции свободный амин растворяется в виде хлоргидрата.

$$C_6H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\overset{O}{\|}}{S}}-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{N^{\oplus}}}-CH_3 + 2OH^{\ominus} \rightarrow C_6H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\overset{O}{\|}}{S}}-O^{\ominus} + N(CH_3)_3 + H_2O$$

$$N(CH_3)_3 \xrightarrow{HCl} (CH_3)_3\overset{\oplus}{N}H \; Cl^{\ominus}$$

растворимый хлоргидрат амина

Третичные ариламины. Третичные анилины реагируют с бензолсульфохлоридом, давая смесь многочисленных продуктов. Ниже приведена типичная схема реакции.

$$C_6H_5N(CH_3)_2 + C_6H_5SO_2Cl \rightarrow C_6H_5-\overset{\overset{CH_3}{|}}{N}-\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\overset{O}{\|}}{S}}-C_6H_5 +$$

$$+ (CH_3)_2N-C_6H_4-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-C_6H_5 + C_6H_5SO_3H + CH_2O +$$

$$+ (CH_3)_2N-C_6H_4-S-C_6H_5 + \left((CH_3)_2N-C_6H_4-\right)_2-CH_2 +$$

$$+ \left((CH_3)_2N-C_6H_4-\right)_3-CCl + \left((CH_3)_2N-C_6H_4-\right)_3-CH$$

Бензолсульфохлорид взаимодействует с третичными ариламинами медленнее, чем с OH^-. Поэтому может показаться, что в щелочной среде третичные ариламины вообще не реагируют с $C_6H_5SO_2Cl$.

$$C_6H_5SO_2Cl + C_6H_5N(CH_3)_2 \rightarrow \text{медленная реакция}$$

$$C_6H_5SO_2Cl + OH^{\ominus} \rightarrow \text{более быстрая реакция}$$

Итак, может возникнуть впечатление, что алифатические и ароматические третичные амины не вступают в реакцию с бензолсульфохлоридом, хотя на самом деле они на это способны.

21.9. СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АМИНОВ

В этом разделе мы рассмотрим ИК- и ЯМР-спектры аминов.

ИНФРАКРАСНЫЕ СПЕКТРЫ. Наиболее характерные колебания в спектрах первичных и вторичных аминов обусловлены связью N—H. Спектры и алифатических, и ароматических первичных аминов имеют две полосы

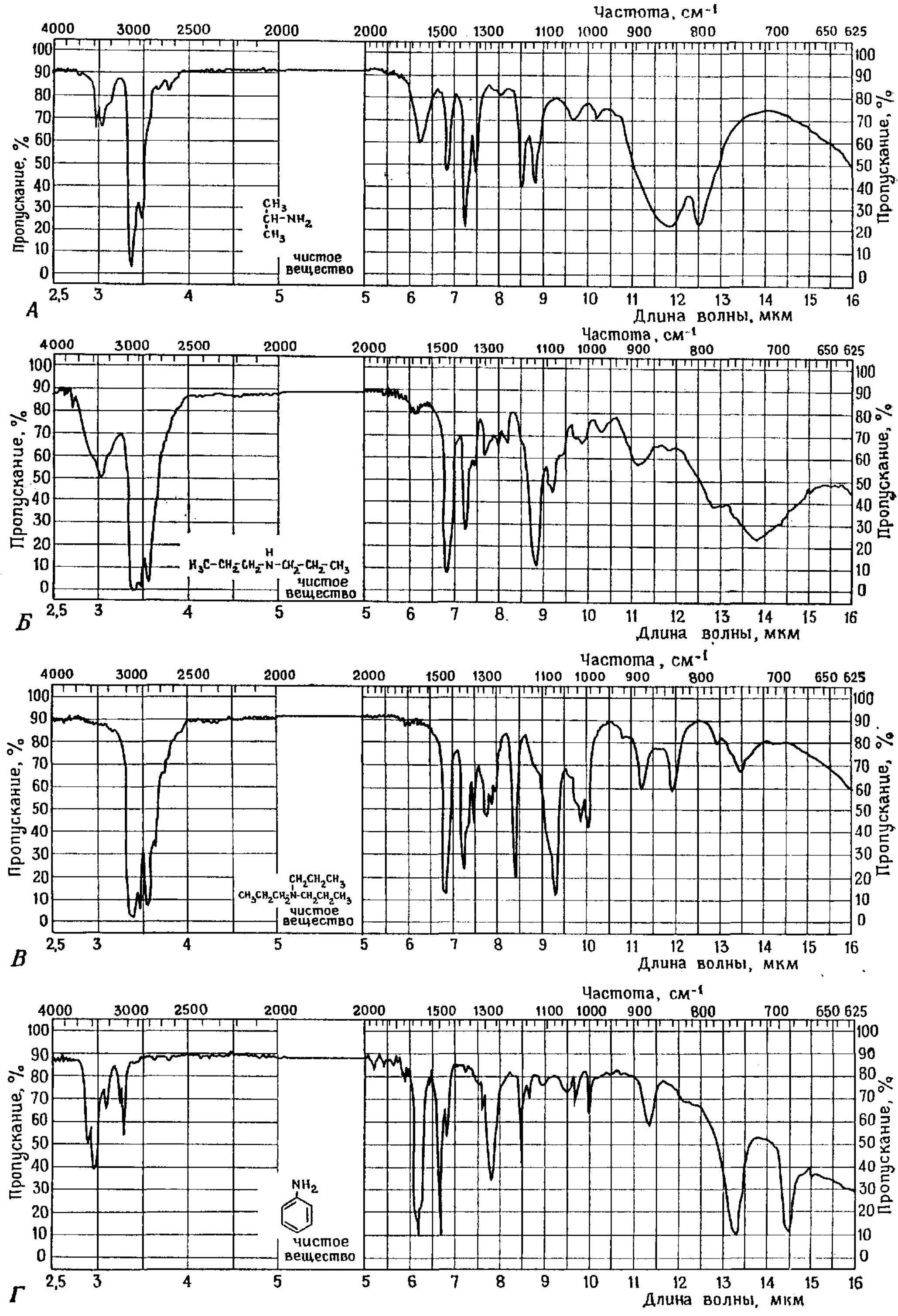
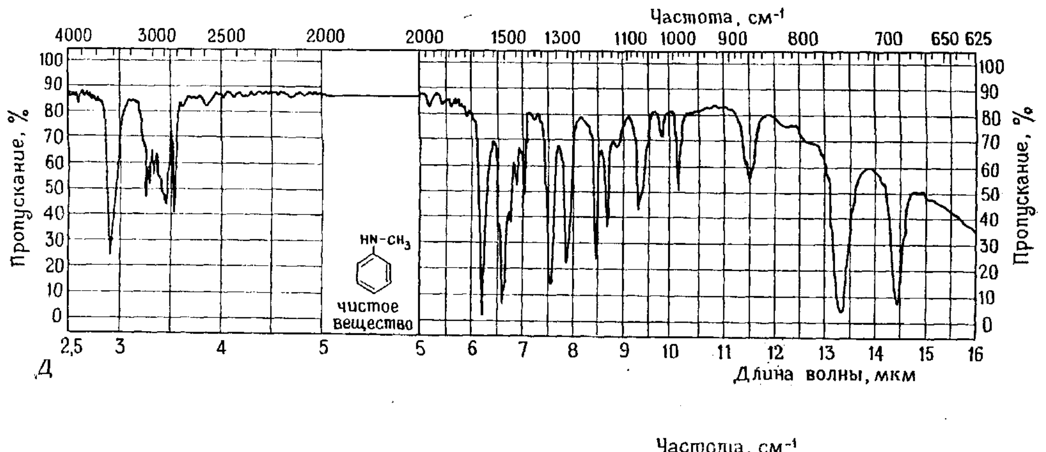
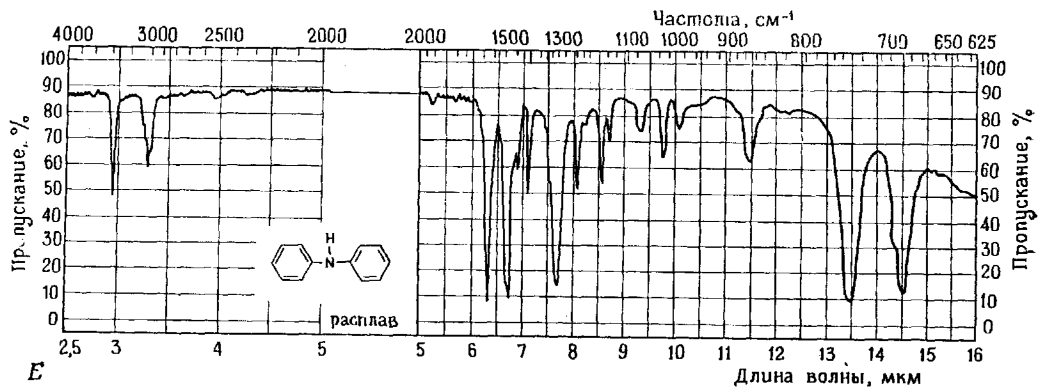
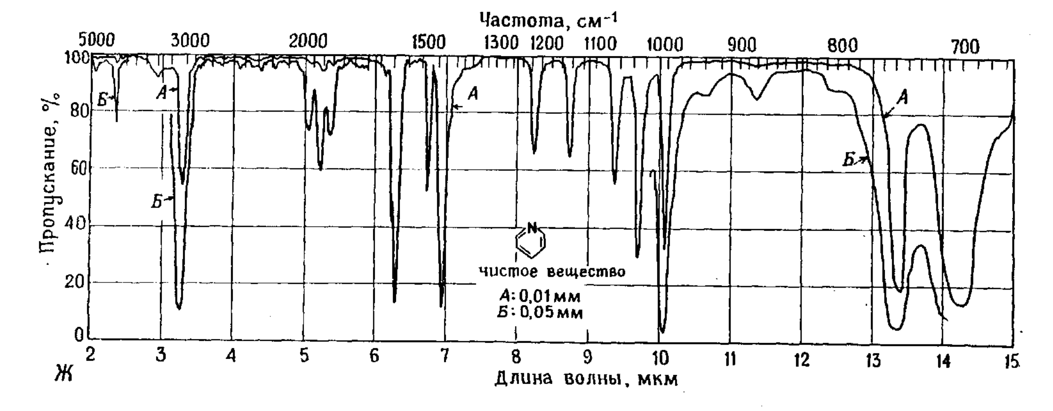


Рис. 21-3. Инфракрасные спектры аминов (© Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976).
А — изопропиламин $(CH_3)_2CHNH_2$, мол. масса 59,11, n_D^{20} 1,3746, т. кип. 33 °C; *Б* — дипропиламин $(CH_3CH_2CH_2)_2NH$, мол. масса 101,19, n_D^{20} 1,4049; *В* — трипропиламин $(CH_3CH_2CH_2)_3N$, мол. масса 143,27, n_D^{20} 1,4160, т. кип. 155—158 °C; *Г* — анилин, 99+%, $C_6H_5NH_2$, мол. масса 93,13, n_D^{20} 1,5855, т. кип. 183° C; *Д* — N-метиланилин $C_6H_5NHCH_3$, мол. масса 107,16, n_D^{20} 1,5684, т. кип. 81—82 °C/14 мм; *Е* — дифениламин. 99,9+ %, $(C_6H_5)_2NH$, мол. масса 169,23, т. пл. 52,99 °C; *Ж* — пиридин C_5H_5N, мол. масса 79,10, т. кип. 115,0—115,5 °C; *З* — 2-аминопиридин $C_5H_6N_2$, мол. масса 94,11, т. пл. 62,8—63,8 °C.







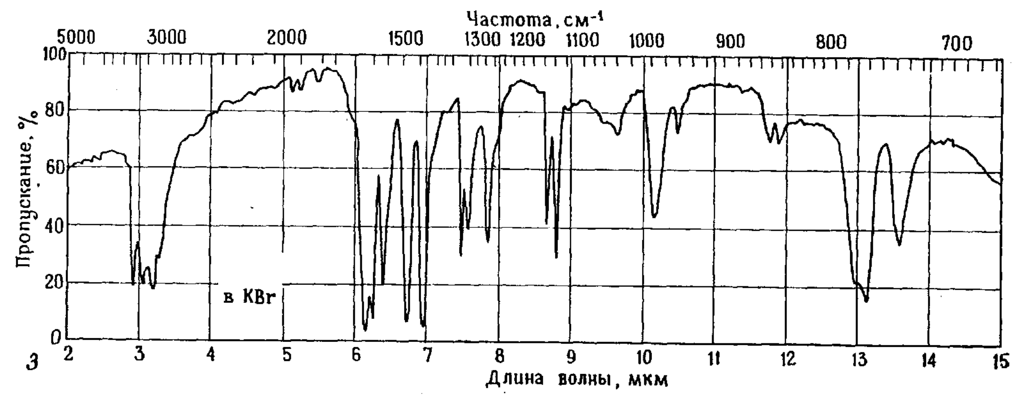


Рис. 21-3. (продолжение)

$C_6H_5NHCH_2C_6H_5$

N-бензиланилин

$C_6H_5NHCH_2CH_3$

N-этиланилин

NH_2, CH_2CH_3

о-этиланилин

$CH_3CH_2CH(CH_3)—NH_2$

втор-бутиламин

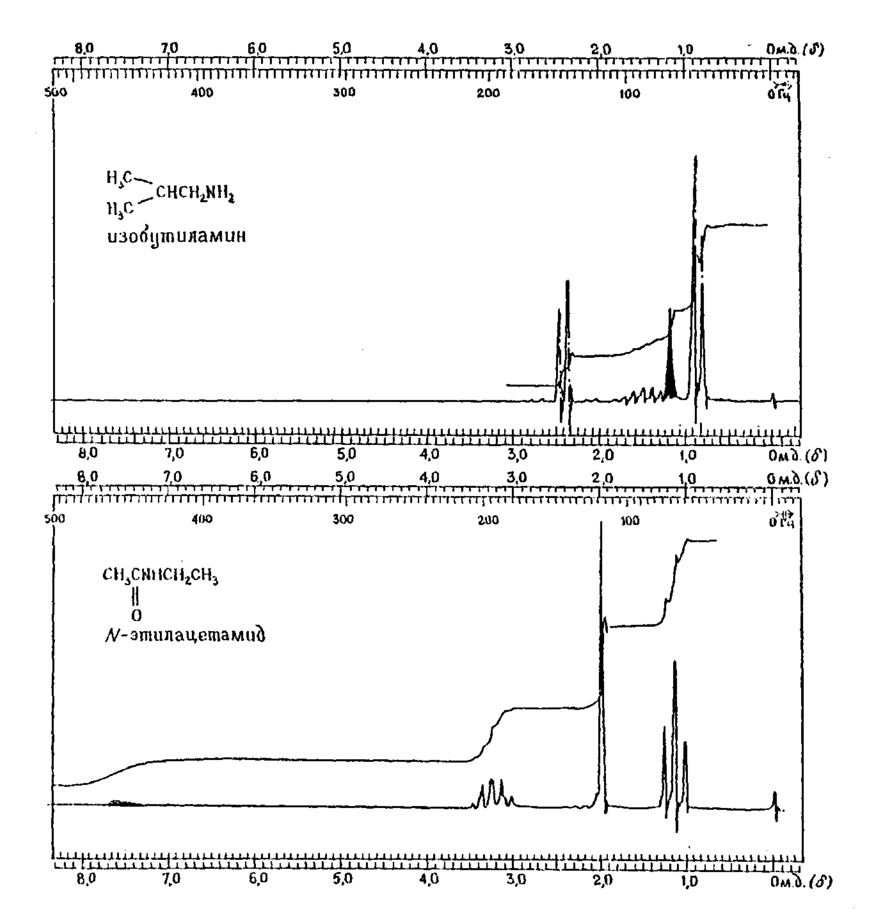


Рис. 21-4. ЯМР-спектры аминов и амидов.
Зачерченные сигналы относятся к резонансу N — H-протонов. При добавлении D_2O эти сигналы исчезают.

поглощения связи N—H: полосу асимметричного валентного колебания при 3490 $см^{-1}$ и полосу симметричного валентного колебания около 3400 $см^{-1}$. Поглощение в этой области, хотя и подвержено влиянию со стороны водородных связей, но не в такой степени, как в случае связи O—H. Это вызвано отчасти тем, что группа N—H является худшим акцептором при образовании водородных связей. В случае межмолекулярных водородных связей имеет место сложная картина довольно интенсивных полос поглощения в области от 3300 до 3000 $см^{-1}$

Спектры вторичных аминов отличаются одной полосой поглощения связи N—H в области от 3450 до 3300 $см^{-1}$. Высокочастотное поглощение обычно указывает на присутствие *ароматического* вторичного амина, в то время как поглощение в области от 3350 до 3300 $см^{-1}$ характерно для *алифатического* вторичного амина. Естественно, что третичные амины *не* обнаруживают колебаний связи N—H.

Колебания связи C—N наблюдаются в той же области, что и колебания связей C—C и C—O (примерно от 1350 до 1200 $см^{-1}$), поэтому они не играют особой роли в определении структуры.

Для идентификации различных видов аминов можно получать их хлоргидраты, а затем снимать инфракрасные спектры этих солей. Соли типа $RNH_3^{\oplus}$ дают широкую интенсивную полосу поглощения около 3000 $см^{-1}$. Соли типа $R_2NH_2^{\oplus}$ и $R_3NH^{\oplus}$ характеризуются сильным широким поглощением

в области от 2700 до 2200 $см^{-1}$, но, конечно, только исходный вторичный амин обладает поглощением связи N—H.

N-метиламины поглощают при 2750 ± 50 $см^{-1}$; отсутствие полосы в этой области свидетельствует об отсутствии данной группы. К сожалению, некоторые другие связи также характеризуются колебаниями в этой области, поэтому поглощение около 2750 ± 50 $см^{-1}$ может быть лишь с большой долей вероятности приписано группе $N—CH_3$. Инфракрасные спектры некоторых аминов даны на рис. 21-3.

СПЕКТРЫ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА. Амины типа алкил $—NH_2$ и $(алкил)_2—NH$ обычно дают сигнал, обусловленный протонами, связанными с азотом, в области 0,5—3,5 δ. Амины типа арил $—NH_2$, арил—NH—алкил и $(арил)_2—NH$ дают сигналы в области 2,9—4,8 δ. К сожалению, эти области перекрываются. Кроме того, химические сдвиги этих групп в известной степени зависят от концентрации амина и от природы растворителя, в котором снимается спектр. Поэтому нелегко получить информацию о строении амина из его ЯМР-спектра.

Определить третичные амины, как таковые, методом ЯМР нельзя из-за отсутствия N—H-группы. Однако протоны других функциональных групп молекулы дают соответствующие сигналы в спектре ЯМР.

Спектры ЯМР некоторых аминов представлены на рис. 21-4. Зачерненные сигналы обусловлены резонансом N—H-группы. Если к образцу добавить оксид дейтерия D_2O, то эти сигналы исчезают из-за обмена протонов NH-группы с дейтерием. (В условиях снятия спектров протонного резонанса дейтерий не определяется, поскольку в этих условиях только ядра ^1H могут поглотить количество энергии, необходимое для изменения спина; см. разд. 29.2.)

$$R_2N—H + D_2O \rightleftarrows R_2N—D + HOD$$

определяется с помощью ЯМР; не определяется с помощью ЯМР

На рис. 21-4 приведен также спектр N-этилацетамида для того, чтобы продемонстрировать различие между спектрами амидов и аминов. Обратите внимание на то, что в спектре амида сигнал N—H-группы появляется в очень слабых полях. (ЯМР-спектры аминов обсуждаются также в гл. 29.)

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Алкалоид. Азотсодержащее соединение растительного происхождения. Как правило, алкалоиды отличаются основным характером и физиологической активностью.

Алкиламин. Соединение, которое содержит алкильную группу, связанную с аминным атомом азота. Если к такому азоту присоединены две или три алкильные группы, получается соответственно ди- или триалкиламин. Несколько примеров показано ниже.

CH_3NH_2	$CH_3CH_2NHCH_3$	$(CH_3CH_2)_3N$
моноалкиламин	диалкиламин	триалкиламин

Аммонолиз. Расщепление связи под действием аммиака. [Обратите внимание на сходство с терминами гидролиз (расщепление водой) и сольволиз (расщепление растворителем).]

Антихолинэргический агент (холинолитик). Антагонист ацетилхолина.

Ариламин. Соединение, которое содержит арильную группу, связанную с аминным атомом азота. Ди- и триариламины имеют соответственно две или три ароматические группы, присоединенные к атому азота. Несколько примеров показано ниже.

NH_2, CH_3 (о-толуидин); NH_2 (нафтиламин) (канцероген); NH_2, Cl (п-хлоранилин)

Аутосома. Любая неполовая хромосома.

Вегетативный ганглий. Ганглий — это скопление связанных между собой нервных клеток. Вегетативными называются такие ганглии, которые входят в состав вегетативной нервной системы — части периферической нервной системы, не подчиненной сознательному контролю. (Более точным с биологической точки зрения будет следующее определение: вегетативная нервная система — это эфферентный путь от центральной нервной системы к внутренним органам, за исключением поперечнополосатой мускулатуры).

Галлюциноген. Соединение, вызывающее психотические состояния с галлюцинациями.

ДФФ. Диизопропилфторфосфат. Крайне токсическое соединение. Необратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы и ряда сериновых гидролаз.

$$F-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OCH(CH_3)_2}{|}}{P}}-OCH(CH_3)_2$$

Канцероген. Соединение, вызывающее рак.

Карбаминовая кислота. Полуамид угольной кислоты, т. е. H_2NCO_2H. В широком смысле этого слова карбаминовой кислотой можно считать соединения типа $RNHCO_2H$ или $RNR'CO_2H$. Эфиры карбаминовой кислоты ($RNHCO_2R'$) называются *уретанами*. В отличие от карбаминовых кислот, которые легко разлагаются на диоксид углерода и амины, уретаны довольно устойчивы.

Миастения. Заболевание, которое характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью.

Мутаген. Соединение, способное вызывать генетические мутации.

Наркотик. Соединение, которое притупляет чувствительность и вызывает наркоз.

Парасимпатическая нервная система. Часть периферической нервной системы, которая берет начало из черепной или крестцовой области. Вегетативная нервная система делится на парасимпатическую и симпатическую. Многие органы контролируются обеими системами, которые оказывают, как правило, противоположное действие. Однако различие между этими двумя системами заключается не только в их действии, но и в анатомии. *Парасимпатическим эффекторным органом* называется такой орган, который реагирует на стимул, поступающий от парасимпатической нервной системы.

Перегруппировка Курциуса. Превращение ацилазида $RC(O)N_3$ в изоцианат через нитрен.

$$\text{c-}C_3H_5-C(=O)-N_3 \xrightarrow{\text{нагрева-ние}} \text{c-}C_3H_5-NH_2 \quad \textbf{(60\%)}$$

Потенциал действия. Потенциал, возникающий в результате деполяризации мембраны и быстрого поступления ионов натрия в клетку. Потенциал действия вызывает распространение нервного импульса.

Синтез Габриэля. Синтез первичных алкиламинов, основанный на гидролизе N-алкилфталимидов.

$$\text{фталимид-}\overset{\ominus\oplus}{NK} \xrightarrow{RX} \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} R-NH_2 \left(+ C_6H_4(CO_2^{\ominus})_2 \right)$$

Соль аммония. Соль, катионным центром которой служит атом азота, связанный с четырьмя группами, включая протоны. Если таких протонов совсем нет, соль называется *четвертичной* аммониевой солью.

Соль диазония. Соль с катионом типа $R-\overset{\oplus}{N}\equiv N$.

Химиотерапия. Лечение болезней при помощи химических препаратов.

Центральная нервная система. Центральная часть нервной системы, состоящая у высших животных из спинного и головного мозга. Остальная часть нервной системы называется *периферической*.

Элиминирование по Коупу. Получение алкенов (и гидроксиламина) в результате пиролиза аминоксида. Процесс протекает по циклическому согласованному механизму. Активированный комплекс представляет собой пятичленное кольцо.

$^{\ominus}O$, $\overset{\oplus}{N}$, CH_3, CH_3, H; $\xrightarrow{150°C}$ $+ (CH_3)_2N-OH$

ЗАДАЧИ

25. Назовите каждое из приведенных ниже соединений. Укажите, какую аминогруппу они содержат — первичную, вторичную или третичную?

а) $CH_2=CHCH_2NH_2$

б) $CH_2=CHCH_2NHCH_3$

в) $CH_3CH_2CH_2NHCH_3$

г) $C_6H_5NH_2$

д) $H_2NCH_2CO_2H$

е) $(CH_3)_2CHN(CH_3)_2$

ж) $[(CH_3)_3C]_3N$

з) N

и) $NCCH_2CH_2N(CH_3)C_6H_5$

к) C_6H_5, N

л) CH_3, N, CH_2-CH_2

м) CH_2, NH, CH_3-CH

н) O, N, CH_3

о) NO_2, $NHCH_3$

п) CH_3, N

р) CH_3, $\oplus N$, $O^{\ominus}$

26. Нарисуйте структурные формулы следующих соединений:

а) изохинолин
б) анилин
в) N-оксид хинолина
г) 1,4-дигидропиридин
д) β,β-диметилбутирамид
е) N-бензилфталимид
ж) этиловый эфир 5-дифениламино-2-пентеновой кислоты
з) фенилизоцианат
и) *трет*-бутиламин
к) 1-аминопентан
л) 2-аза-3-этилпентан
м) триэтиламин
н) этилендиамин
о) гидроксид этилдиметилфениламмония

27. Расскажите, в чем заключается проба Гинсберга и как она помогает различать первичные, вторичные и третичные амины. Опишите, как будет протекать эта реакция в случае каждой из перечисленных групп аминов.

28. Расскажите, что представляет собой каждый из следующих процессов:

а) синтез Скраупа
б) реакция Гофмана
в) синтез Ганча
г) перегруппировка Курциуса
д) синтез Габриэля
е) реакция элиминирования по Коупу

29. При взаимодействии гидразина ($H_2N{-}NH_2$) с 2 молями метилиодида образуется N,N-диметилгидразин [$(CH_3)_2NNH_2$] и N,N′-диметилгидразин ($CH_3NHNHCH_3$). Какой из этих двух продуктов будет преобладать? Почему?

30. Как можно разделить представленные ниже смеси и выделить из них отдельные соединения?

а) диэтиловый эфир; этиламин
б) диэтиловый эфир; этиламин; этанол
в) диэтиловый эфир; этиламин; этанол; этиленгликоль
г) гептанол; гептиламин; гептановая кислота
д) бутиламин; дибутиламин; триэтиламин
е) 2-гексанол; 2-гексанон; 2-аминогексан

*31**. Назовите химический или спектральный метод, при помощи которого можно установить различие между соединениями в каждой из приведенных ниже пар.

а) этиламин и этанол
б) этиламин и диэтиламин
в) этиламин и триэтиламин
г) триэтиламин и тетраэтиламмонийхлорид
д) изоамиламин и дигексиламин
е) дипропиламин и анилин
ж) гексиламин и 2-гексен
з) пиридин и морфолин
и) пиридин и пиперидин

32. Как можно синтезировать следующие соединения, исходя из уксусной кислоты в качестве единственного органического продукта и любых других требуемых неорганических реагентов?

а) ацетамид
б) этанол
в) этиламин
г) метиламин
д) этилхлорид
е) пропановая кислота
ж) 2-аминопропан
з) этиленоксид
и) этаноламин $HOCH_2CH_2NH_2$
к) 1-бутанол
л) бутановая кислота
м) метилэтиламин
н) этилацетат
о) ацетоуксусный эфир
п) этилен
р) формальдегид
с) 2,6-диметилпиридин

33. Покажите, как можно превратить метиламин в следующие продукты. Можно использовать любые органические и неорганические реагенты.

а) $CH_3\overset{\oplus}{N}H_3\ Cl^{\ominus}$
б) $CH_3NHC(O)CH_3$
в) $CH_3NHCH_2CH_3$
г) $CH_3NHCH_2CH_2CH_3$
д) $(CH_3)_2C{=}NCH_3$
е) $(CH_3)_2CHN(CH_3)H$

34. Исходя из органического соединения, содержащего не более четырех атомов углерода, и используя любые неорганические реактивы, получите следующие соединения:

а) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
б) $H_2N(CH_2)_6NH_2$
в) $CH_3CH_2C(O)NH(CH_2)_3CH_3$
г) $CH_3(CH_2)_2NH(CH_2)_3CH_3$
д) $CH_3C(O)CH_2C(O)OC_2H_5$ (см. гл. 20)
е) 2,6-диметилпиридин

---

* Решение этой задачи требует знания спектроскопии.

ж) $CH_2{=}C(CH_3)N(CH_3)CH_2CH_3$
з) $CH_3CH(CH_3)N(CH_3)CH_2CH_3$
и) $(CH_3)_2NCH_2CH_2CN$ (см. гл. 20)
к) $H_2N(CH_2)_3O(CH_2)_3NH_2$ (см. гл. 20)

35. С какими трудностями можно столкнуться при получении реактива Гриньяра из *п*-броманилина? Почему?

36. а) Как можно синтезировать азиридин из этанола? б) Какие продукты образуются в результате реакции азиридина со следующими соединениями?

а) C_2H_5ONa/C_2H_5OH г) CH_3NH_2
б) H_2O д) $CH_2{=}CHCN$
в) H_2S е) $CH_3CH{=}CHCO_2C_2H_5$

37. Напишите реакции, с помощью которых можно осуществить приведенные ниже превращения? Вы можете воспользоваться любыми необходимыми для этого реагентами.

а) ацетон → изопропиламин
б) ацетон → неопентиламин
в) ацетон → 2-изопропиламиноэтанол
г) этилацетат → 3-амино-3-метил-1,4-пентадиин
д) этилен → 3-амино-1-пропанол
е) этиламин → этилен
ж) этаноламин ($HOCH_2CH_2NH_2$) → морфолин
з) этан → этиламин (без примесей других аминов)
и) пропилен → изобутиламин
к) пропилен → *н*-бутиламин
л) малоновый эфир → 3-аминопентан

38. Как можно превратить 2-гексанон в амиламин, свободный от примесей других аминов?

39. Получите *н*-бутиламин, исходя из следующих соединений и используя любые необходимые реагенты:

а) *н*-бутилбромид г) пентанамид
б) *н*-пропилбромид д) *н*-бутиловый спирт
в) *н*-масляный альдегид е) 1-пентанол

40. При нагревании четвертичного гидроксида аммония он разлагается на третичный амин, воду и алкен. Эта так называемая реакция *элиминирования по Гофману* идет лишь в том случае, если по крайней мере один из заместителей у атома азота содержит водородный атом при атоме углерода, находящемся в β-положении по отношению к атому азота: например, гидроксид тетранеопентиламмония довольно устойчив к нагреванию. а) Напишите механизм этой реакции, используя гидроксид этилтриметиламмония в качестве субстрата. б) Реакция элиминирования лежит в основе *расщепления аминов по Гофману*, известной также под названием исчерпывающего метилирования. На заре химии исчерпывающее метилирование играло важную роль при определении структуры различных алкалоидов. Примером может служить схема, приведенная ниже. Нарисуйте структурную формулу исходного амина А и назовите промежуточные продукты, обозначенные буквами.

$$\text{А} + CH_3I \rightarrow \text{Б}(C_9H_{20}\overset{\oplus}{N}\ I^{\ominus})$$

$$\text{Б} + Ag_2O \xrightarrow{H_2O} \text{В}(C_9H_{20}\overset{\oplus}{N}\ \overset{\ominus}{O}H)$$

$$\text{В} \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{этилен} + \text{Г}(C_7H_{15}N)$$

$$\text{Г} + CH_3I \rightarrow \text{Д}(C_8H_{18}\overset{\oplus}{N}\ \overset{\ominus}{I})$$

$$\text{Д} + Ag_2O \xrightarrow{H_2O} \text{Е}(C_8H_{18}\overset{\oplus}{N}\ \overset{\ominus}{O}H)$$

$$\text{Е} \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{Ж}(C_8H_{17}N)$$

$$\text{Ж} + CH_3I \rightarrow \text{З}(C_9H_{20}\overset{\oplus}{N}\ \overset{\ominus}{I})$$

$$\text{З} + Ag_2O \xrightarrow{H_2O} \text{И}(C_9H_{20}\overset{\oplus}{N}\ \overset{\ominus}{O}H)$$

$$\text{И} \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{К}(C_6H_{10}) + \text{триметиламин}$$

$$\text{К} \xrightarrow{\text{озон}} \xrightarrow[\text{кислота}]{\text{цинк}} 2CH_2O + CH_3C(O)C(O)CH_3$$

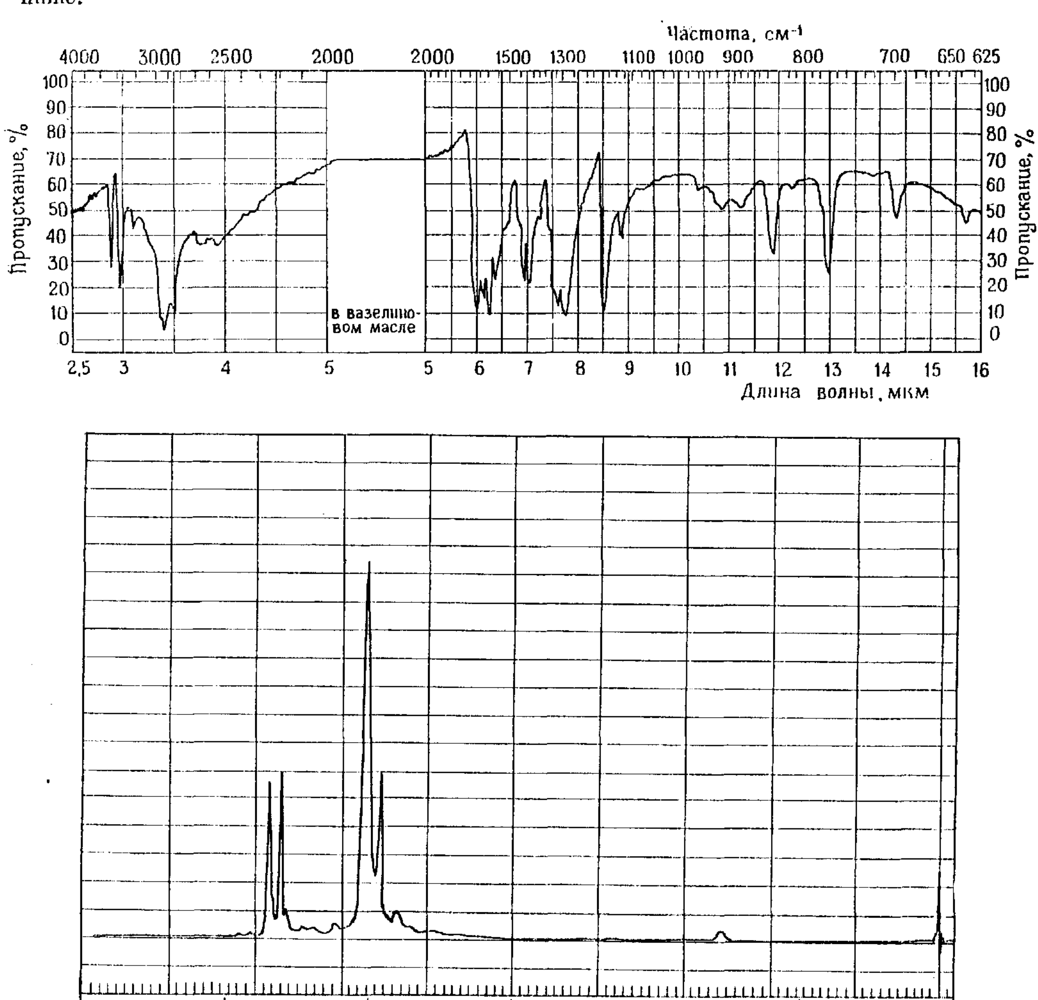
Примечание: для A возможны две структуры, которые согласуются с этими данными.)

41. При действии смеси NaOH, Br_2 и H_2O на сукцинимид при 0° С получается N-бромсукцинимид, а при более высокой температуре — 3-аминопропановая кислота (выделяется в виде соли). Объясните эти наблюдения и напишите механизм обеих реакций.

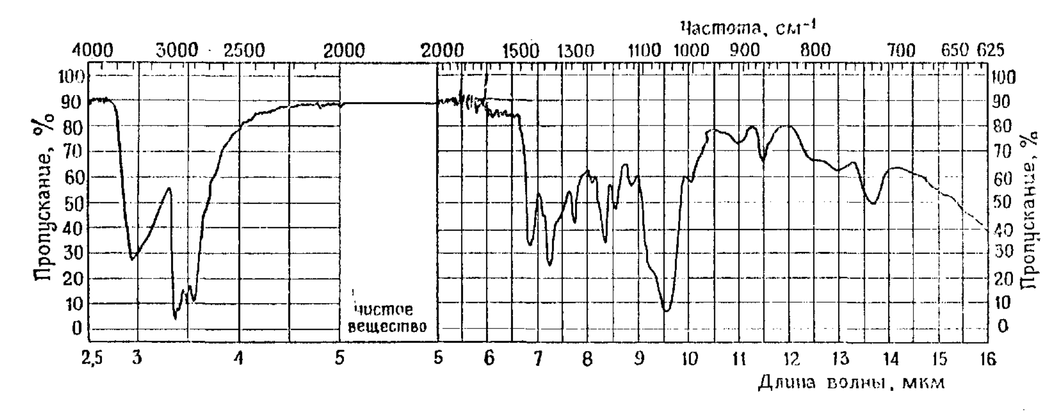
$$\text{сукцинимид} + Br_2 \xrightarrow[0^\circ C]{OH^{\ominus}/H_2O} \text{N-бромсукцинимид (NBC)} + Br_2 \xrightarrow[40^\circ C]{OH^{\ominus}/H_2O} HO_2C-CH_2CH_2NH_2$$

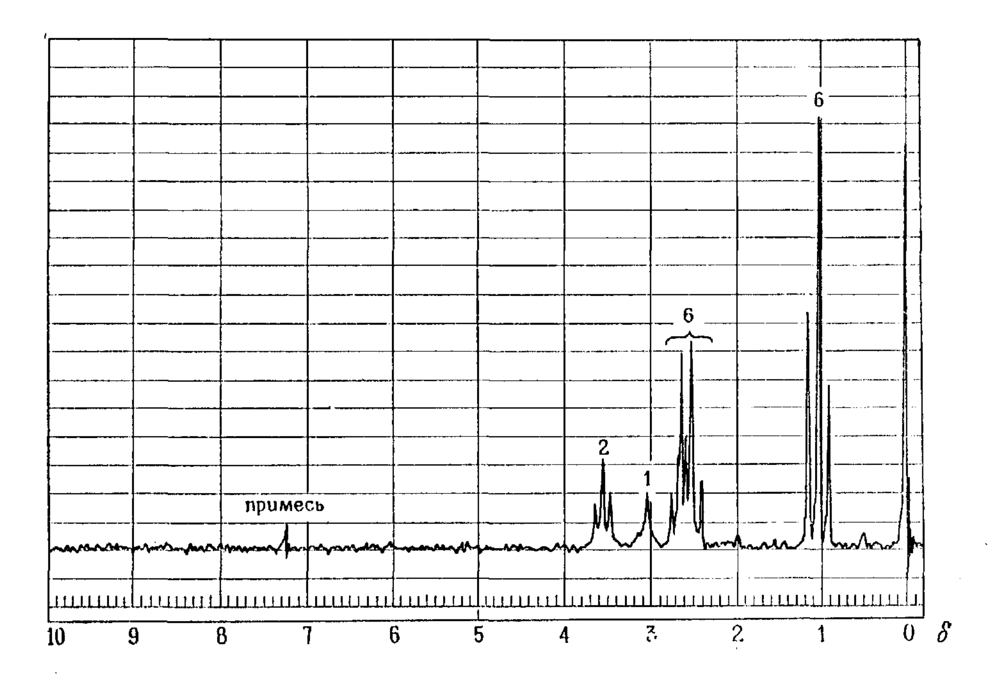
сукцинимид: $H_2C(C{=}O)NH(C{=}O)CH_2$ (цикл); N-бромсукцинимид (NBC): $H_2C(C{=}O)N{-}Br(C{=}O)CH_2$ (цикл); $HO_2C-CH_2CH_2NH_2$ — 3-аминопропановая кислота

42. Хлоргидрат прокаина представляет собой соль амина и является местным анестезирующим средством, обычно называемым новокаином. Ему отвечает формула $C_{13}H_{21}N_2O_2Cl$. Если хлоргидрат прокаина растворить в воде и обработать разбавленной щелочью, то он превращается в прокаин $C_{13}H_{20}N_2O_2$. При кипячении в водном растворе NaOH прокаин медленно растворяется. Если этот раствор осторожно подкислить, то образуется осадок (A), который растворяется в избытке кислоты. Формула A $C_7H_7O_2N$. [Соединение A интересно тем, что оно растворяется как в избытке кислоты, так и в избытке щелочи.] ИК- и ЯМР-спектры (растворитель ДМСО-d_6 + $CDCl_3$) A приведены ниже.



Если исходный раствор прокаина в NaOH экстрагировать эфиром, а затем эфир упарить, остается масло (Б) состава $C_6H_{15}NO$. При растворении этого масла в воде получается щелочной раствор. Если Б снова растворить в эфире и насытить раствор сухим газообразным HCl, то образуется осадок В($C_6H_{16}NOCl$). ИК- и ЯМР-спектры соединения Б приведены ниже.





Соединение Б взаимодействует с 1 экв ацетилхлорида с образованием Г ($C_8H_{18}O_2NCl$). Соединение Г растворимо в воде, но при подщелачивании осаждается новое соединение $C_8H_{17}O_2N$.

Предложите структурные формулы для прокаина и соединений А, Б, В и Г, согласующиеся с этими данными.

43. Полагают, что первичные амины при взаимодействии с азотистой кислотой образуют карбокатионы в качестве промежуточных продуктов.

$$R{-}NH_2 + [HONO] \rightsquigarrow R^{\oplus}$$

Имея это в виду, объясните следующие реакции:

а) $(CH_3)_2CHCH_2NH_2 \xrightarrow[H_2O]{[HONO]} CH_3CH{=}CH{-}CH_3 + CH_3CH(OH)CH_2CH_3$

б) $(CH_3)_2C(NH_2)-C(CH_3)_2OH \xrightarrow[H_2O]{[HONO]} CH_3C(O)C(CH_3)_3$

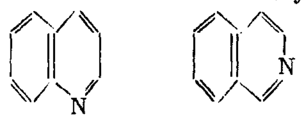
в) $\text{циклогексан-1-ол-1-}CH_2NH_2 \xrightarrow[H_2O]{[HONO]}$ циклогептанон ($=O$)

44. а) Напишите структурные формулы приведенных ниже соединений, обозначенных буквами. б) Для чего взят морфолин? в) Другой способ получения Б состоит в реакции между α-пиколином и бензальдегидом в присутствии морфолина; при этом образуется сначала соединение В, на которое действуют метилиодидом. Почему такой путь менее желателен?

$\alpha\text{-пиколин} + CH_3I \rightarrow A(C_7H_{10}\overset{\oplus}{N}\ \overset{\ominus}{I}) \xrightarrow[\text{следы морфолина}]{C_6H_5CHO} Б(C_{14}H_{14}\overset{\oplus}{N}\ \overset{\ominus}{I}) + H_2O$

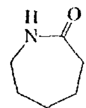
α-пиколин

45. Обработка хинолина смесью серной и азотной кислот дает 5- и 8-нитрохинолин, в то время как при нитровании изохинолина образуется в основном 5-нитроизохинолин. Под действием амид-иона $NH_2^{\ominus}$ из хинолина получается 2-аминохинолин, а из изохинолина — 1-аминоизохинолин. Сравните и противопоставьте поведение хинолина и изохинолина в этих реакциях, чтобы объяснить возникновение указанных выше продуктов.



хинолин изохинолин

46. В **перегруппировке Бекмана** кетоксим под действием кислоты (например, H_2SO_4) дает амид $R_2C{=}NOH \rightarrow RC(O)NHR$: Группа R может быть ароматической или алифатической. а) Напишите механизм реакции. б) К какому типу механизмов он относится? в) Как можно синтезировать анилин из бензофенона $(C_6H_5)_2CO$ при помощи перегруппировки Бекмана? г) Какой кетоксим даст ε-капролактам в результате перегруппировки Бекмана?



ε-капролактам

47. Основным продуктом взаимодействия пиридина с амидом натрия при повышенной температуре является 2-аминопиридин. Этот процесс носит название **реакции Чичибабина**. Если взять амид лития, то сначала образуется промежуточное соединение А $(C_5H_7N_2Li)$, которое в результате гидролиза превращается в 2-аминопиридин. а) Нарисуйте структуру соединения А и напишите механизм реакции Чичибабина. б) Почему в этой реакции не образуется 3-аминопиридин? в) Назовите конечный продукт взаимодействия между пиридином и фениллитием.

48. Неизвестное соединение А при обработке разбавленной соляной кислотой дает соль Б. Молекулярная формула А C_3H_9NO. Молекулярная масса Б — 111. Соединение А реагирует с бензолсульфохлоридом с образованием продукта, растворимого в водном растворе едкого натра. Под действием ацетилхлорида А превращается в В. Его молекулярная формула $C_5H_{11}NO_2$. При кипячении А с избытком иодистоводородной кислоты получается смесь продуктов, содержащая метилиодид. Предложите структурные формулы для А, Б и В, согласующиеся с этими данными.

49. Метадон — наркотическое, обезболивающее средство, разработано в Германии во время второй мировой войны. Две ключевые стадии одного из синтезов метадона показаны ниже. Каков механизм каждой из этих стадий?

А: $(C_6H_5)_2CHCN + CH_3CH(Cl)CH_2N(CH_3)_2 \xrightarrow{\text{основание}} NC-C(C_6H_5)_2-CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$

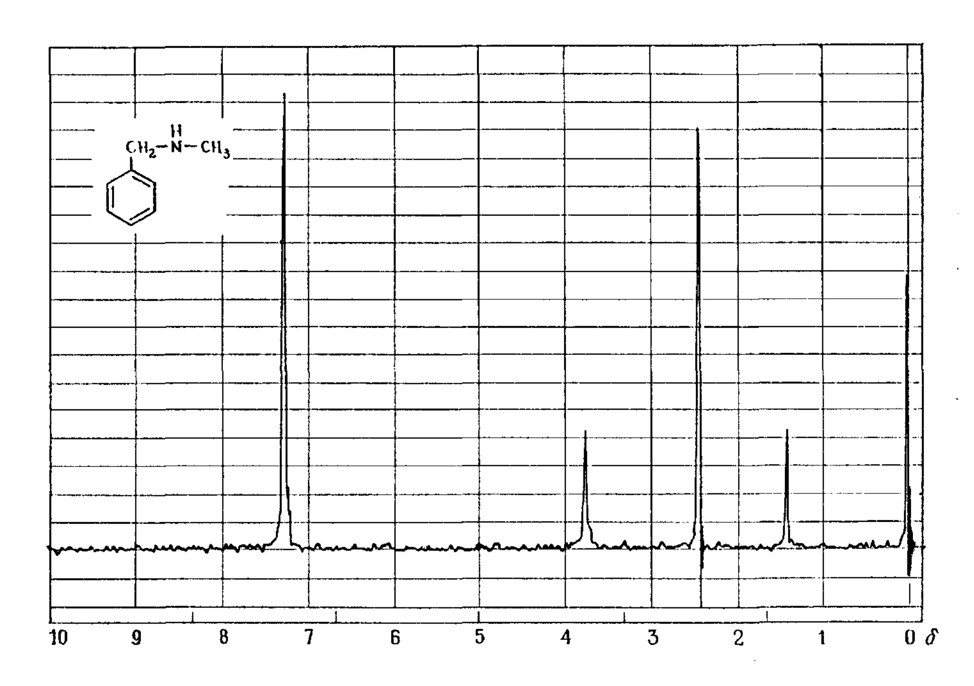
Б: $NC-C(C_6H_5)_2-CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{эфир}]{C_2H_5MgCl} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$

$$\rightarrow CH_3CH_2-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-\underset{\underset{\large C_6H_5}{|}}{\overset{\overset{\large C_6H_5}{|}}{C}}-CH_2-\underset{\underset{\large H}{|}}{\overset{\overset{\large CH_3}{|}}{C}}-N\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$$

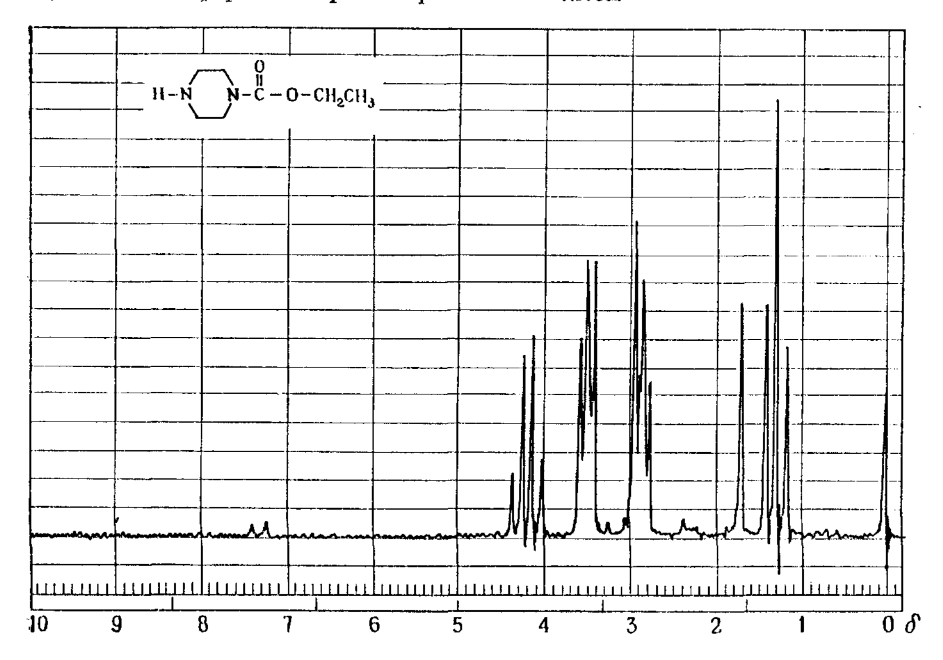
метадон

50. Каждый из приведенных ниже ЯМР-спектров отвечает соединению, формула которого нарисована на спектре. Сделайте как можно больше отнесений.

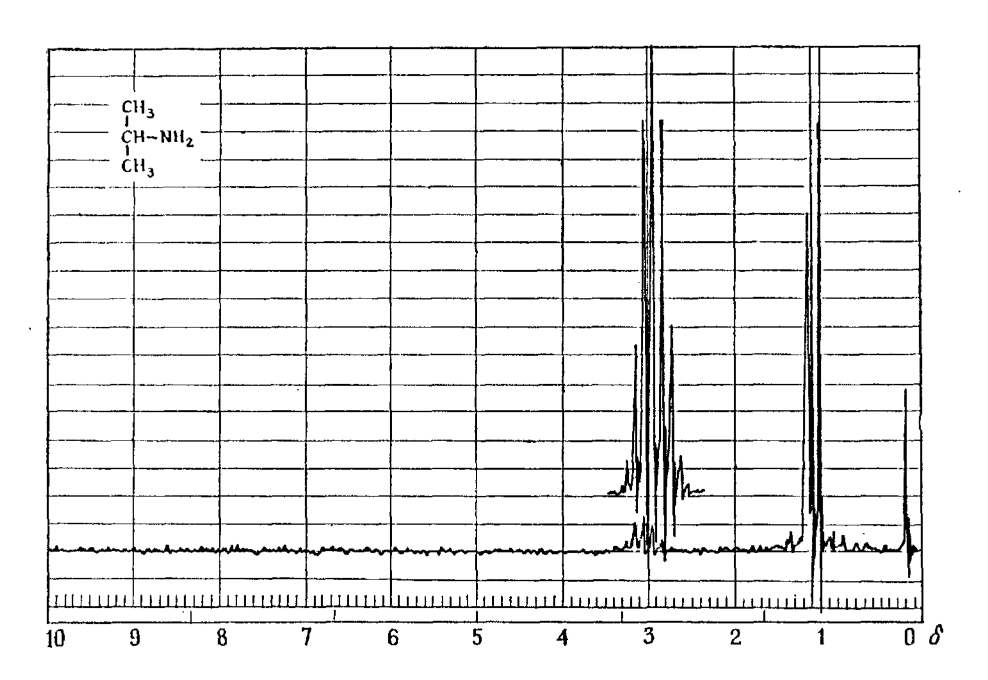
а) N-метилбензиламин



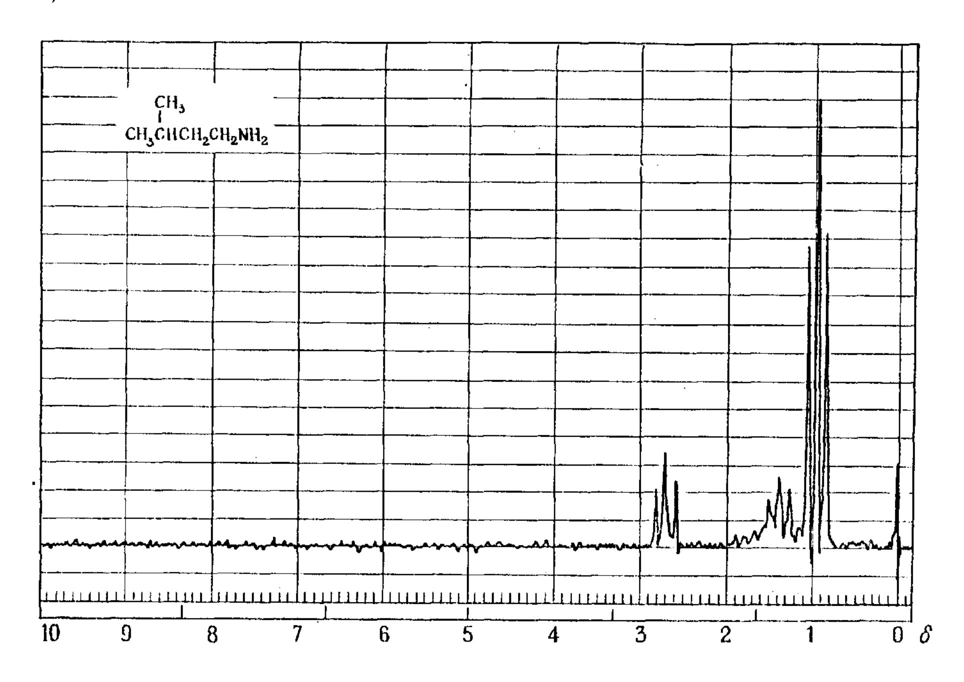
б) этиловый эфир N-пиперазинкарбоновой кислоты



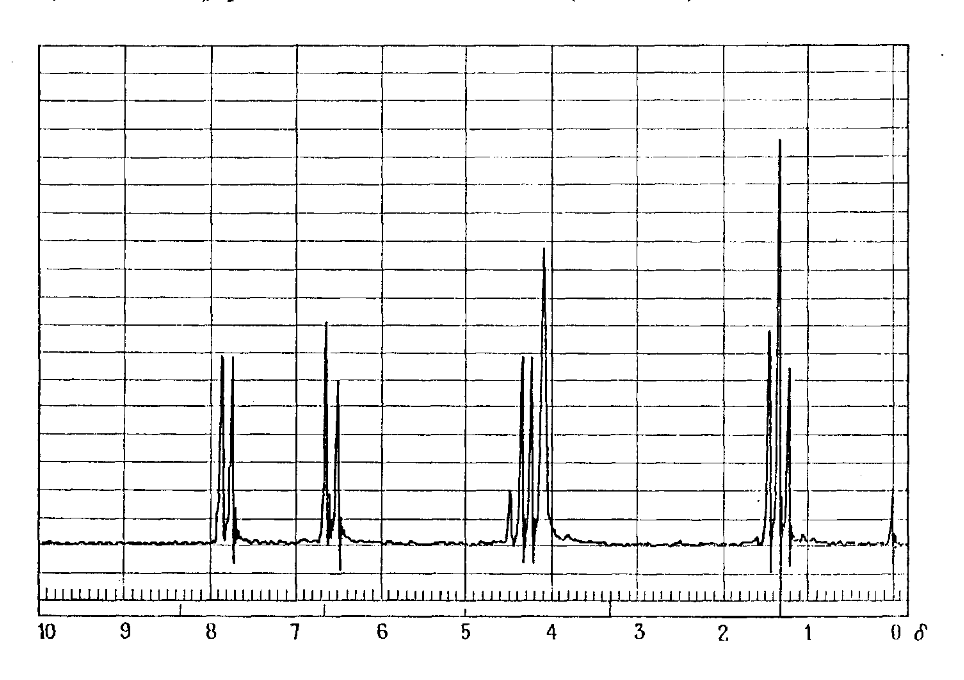
в) изопропиламин



г) изоамиламин

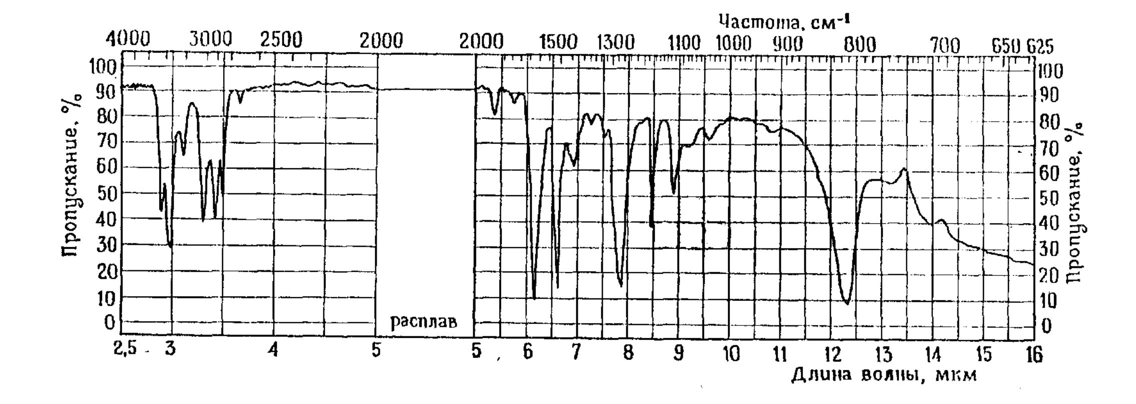


д) этиловый эфир *п*-аминобензойной кислоты (бензокаин)



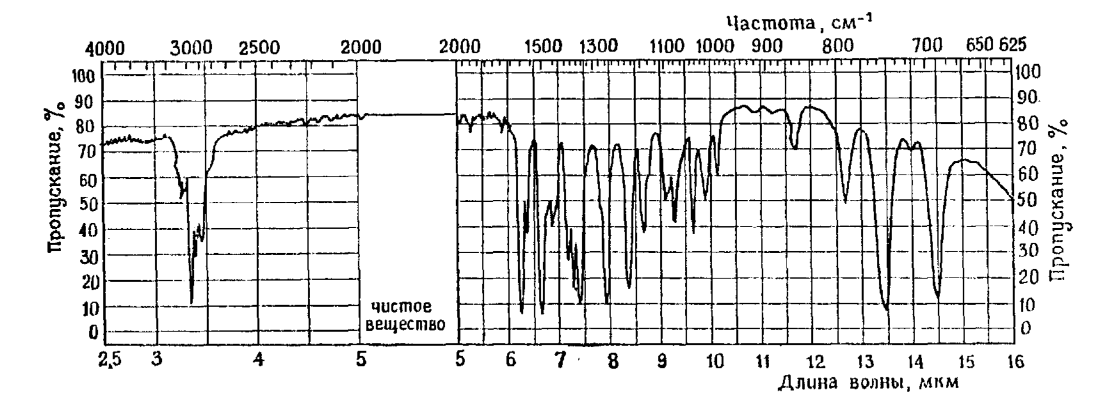
51. Инфракрасный спектр, приведенный ниже, соответствует одному из следующих соединений. Какому?

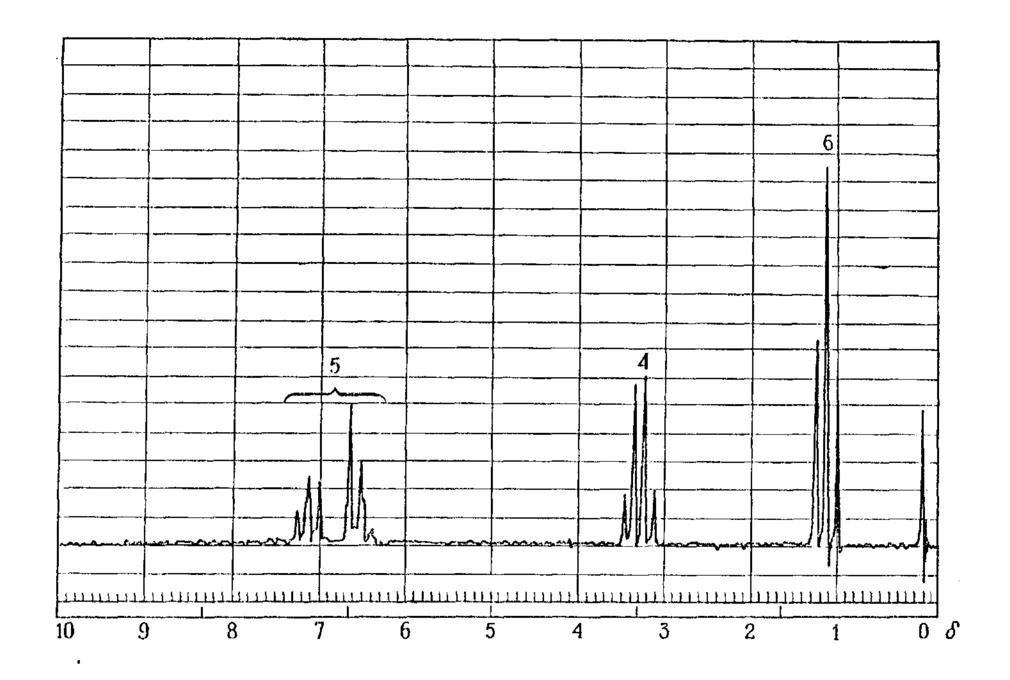
А	Б	В	Г
$C_6H_5-NH_2$ (бензольное кольцо — NH_2)	$H-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$	(бициклическая структура с N)	$CH_3-C_6H_4-NH_2$



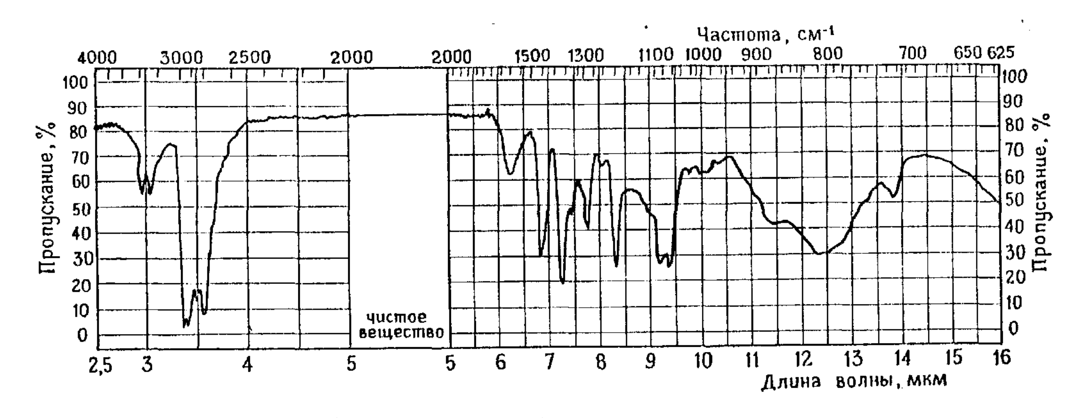
52. Определите структуру соединений, для которых приведены ИК- и ЯМР-спектры. В скобках дана молекулярная масса. Каждое соединение содержит по крайней мере один атом азота.

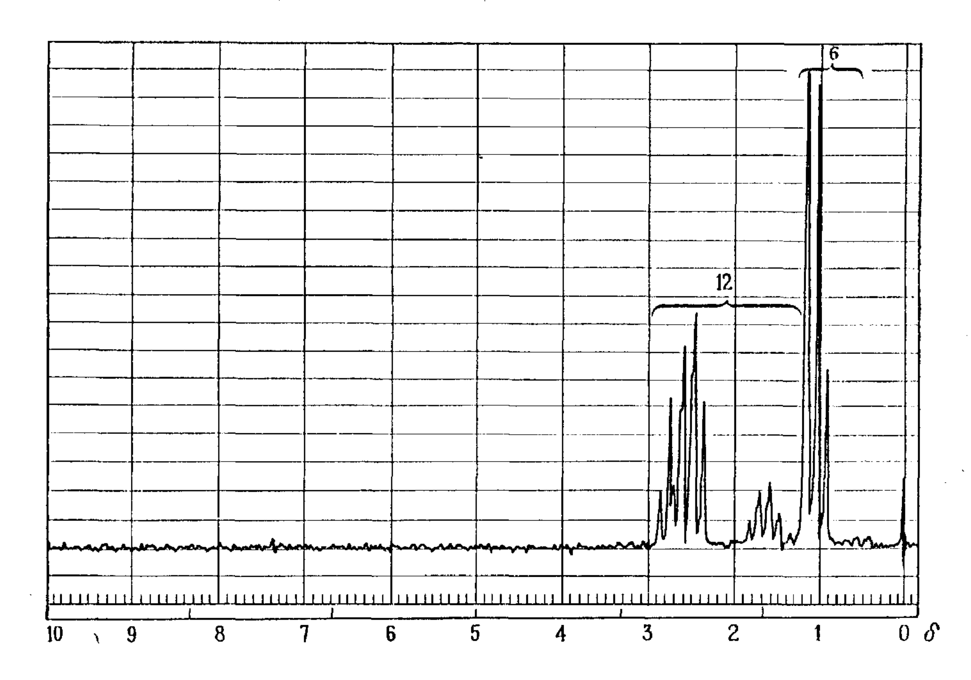
а) A(149)

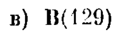


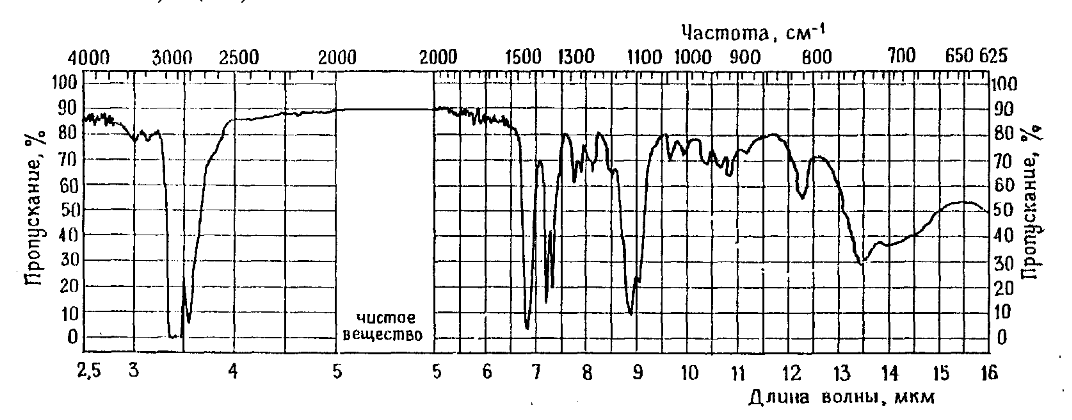


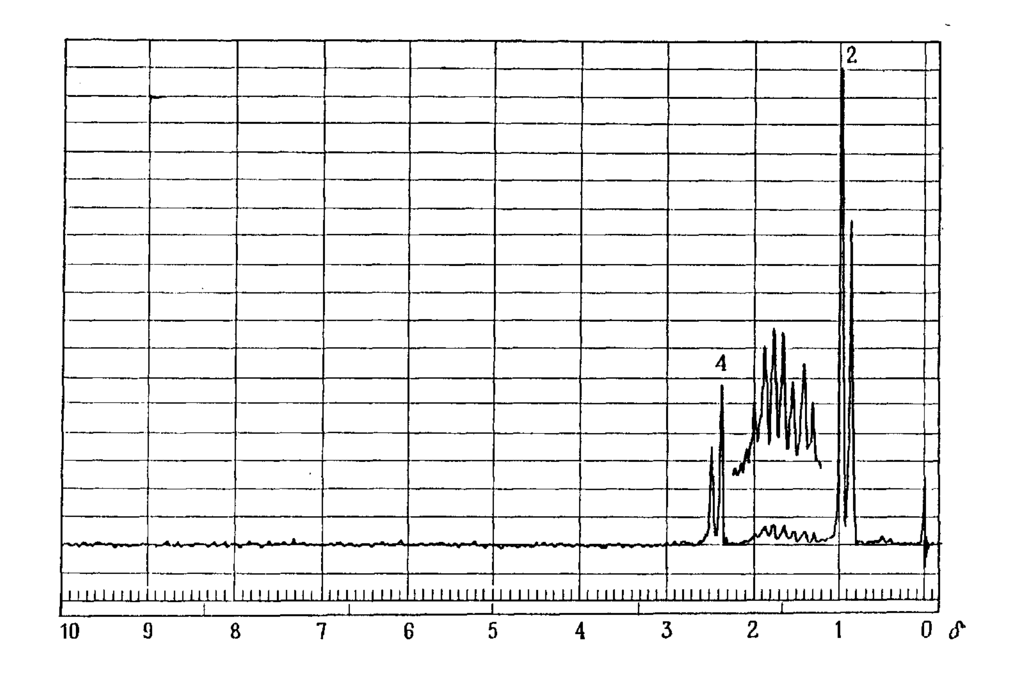
б) Б(130)


Частота, см⁻¹
4000 3000 2500 2000 2000 1500 1300 1100 1000 900 800 700 650 625
Пропускание, %
100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
чистое вещество
2,5 3 4 5 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Длина волны, мкм

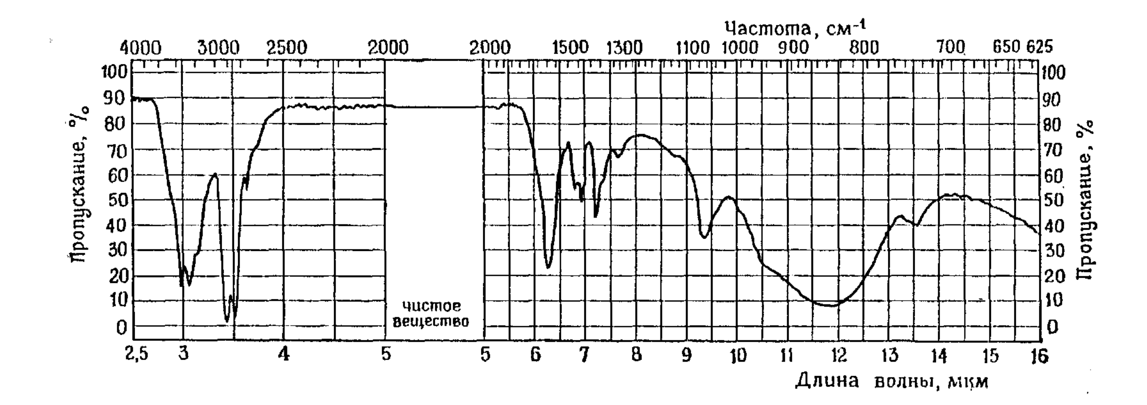

6
12
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 δ

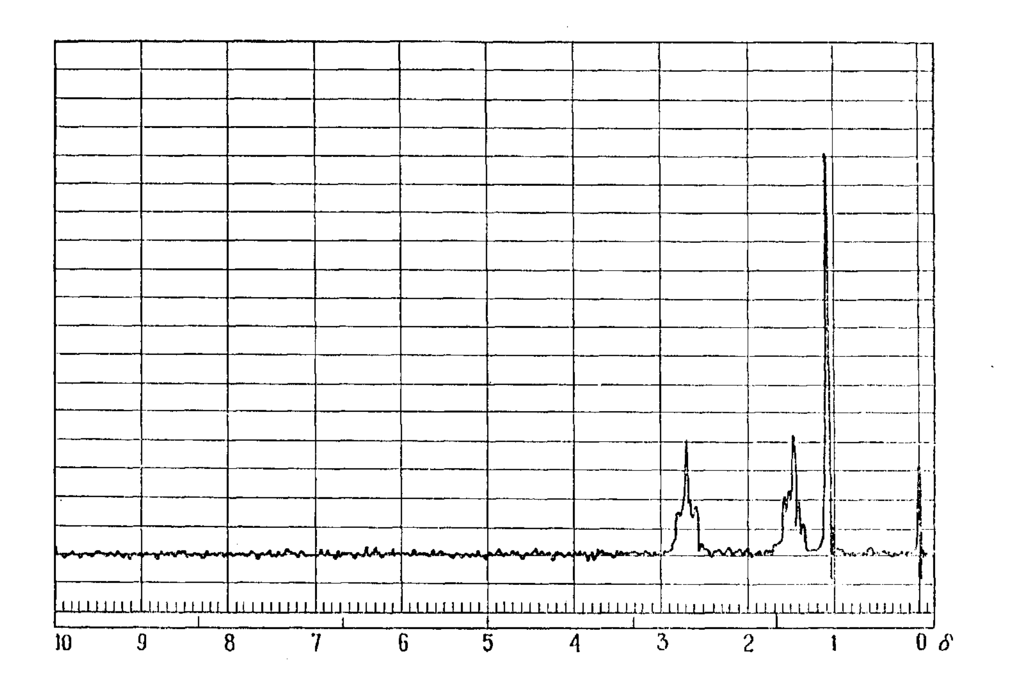

в) В(129)


Частота, см⁻¹
Пропускание, %
чистое вещество
Длина волны, мкм

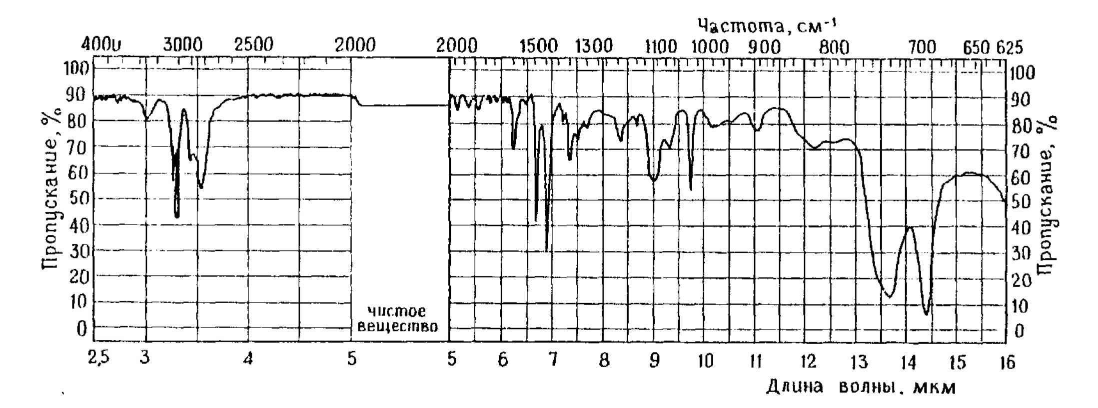

2
4
δ

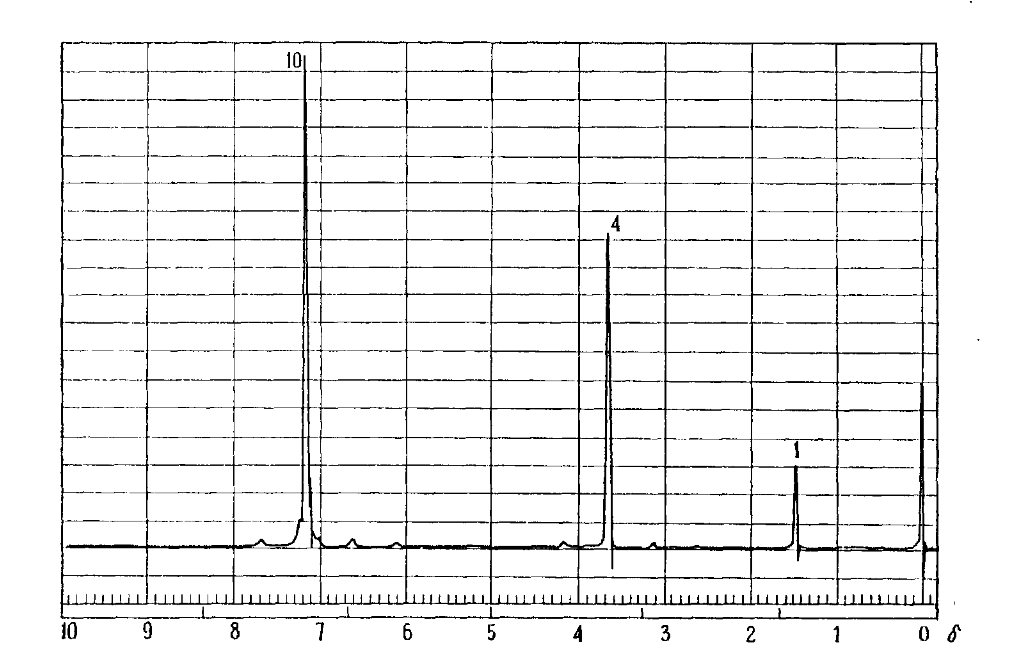
53. Циклогексанон взаимодействует с концентрированной азотной кислотой с образованием А ($C_6H_{10}O_4$). Соединение А, реагируя с тионилхлоридом, дает Б ($C_6H_8Cl_2O_2$), при реакции которого с аммиаком образуется В ($C_6H_{12}N_2O_2$). Соединение В реагирует с раствором брома в водном NaOH с образованием Г ($C_4H_{12}N_2$). Идентифицируйте соединение А, определив соединение Г. ИК- и ЯМР-спектры приведены ниже.





51. Ниже приведены ИК- и ЯМР-спектры побочного продукта восстановительного аминирования бензальдегида. Молекулярная масса этого продукта 197. а) Идентифицируйте это соединение. б) Объясните, как оно могло образоваться в условиях этой реакции.





22. АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ АЗОТА

22.1. ВВЕДЕНИЕ

В этой главе мы познакомимся с соединениями, в которых атом азота непосредственно связан с ароматическим кольцом. Такие соединения называются ароматическими соединениями азота. Соединения этого типа весьма разнообразны, однако мы не будем подробно рассматривать в данной главе все эти соединения.

Мы начнем с обсуждения химии ароматических нитросоединений Ar—NO_2, уделяя особое внимание их восстановлению. Мы расскажем о тех ароматических соединениях азота, которые получаются при восстановлении ароматических нитросоединений. Наиболее важными продуктами восстановления являются ароматические амины Ar—NH_2, поэтому бо́льшую часть главы мы посвятим химии ароматических аминов. В частности, мы рассмотрим превращение ариламинов Ar—NH_2 в ароматические ионы диазония Ar—$N_2^{\oplus}$ и химию этих катионов. Затем на примере ароматических нитросоединений мы изучим новый способ осуществления реакций замещения у производных бензола: **нуклеофильное замещение в ароматическом ряду.** Наконец, мы покажем, как ароматические амины и некоторые другие соединения можно превратить в новый тип реакционноспособного промежуточного соединения — дегидробензол.

22.2. ВОССТАНОВЛЕНИЕ НИТРОБЕНЗОЛА

В т. 1, разд. 16.4, мы узнали, что нитробензол и другие ароматические нитросоединения можно легко получить в результате нитрования соответствующих ароматических соединений. Несколько примеров электрофильного замещения в ароматическом ряду приведено ниже.

$$C_6H_6 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} C_6H_5NO_2$$

$$C_6H_5NHC(O)CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} p\text{-}O_2NC_6H_4NHC(O)CH_3$$

$$C_6H_5C(CH_3)_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_3$$

$$C_6H_5CO_2H \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} m\text{-}O_2NC_6H_4CO_2H$$

Одна из причин столь большого значения ароматических нитросоединений в органической химии состоит в том, что они при восстановлении дают ряд других ароматических соединений азота. Получение того или иного соединения или смеси соединений зависит от природы восстановителя. Наиболее сильные восстановители приводят к первичным ариламинам $Ar—NH_2$. Например, исчерпывающее восстановление нитробензола дает анилин:

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow{[H]} C_6H_5NH_2$$

нитробензол анилин

АНИЛИН. Анилин имеет большое промышленное значение. Ежегодно только в США производится около 100 тыс. т анилина. В промышленности анилин получают несколькими путями. Один из них — каталитическое парофазное восстановление нитробензола. В качестве катализатора часто используют комплексное соединение меди, нанесенное на силикагель.

$$3H_2 + C_6H_5—NO_2 \xrightarrow[\text{катализатор}]{350°\,C} C_6H_5—NH_2 + 2H_2O$$

Существует несколько способов лабораторного восстановления ароматических нитросоединений в ароматические амины. Наиболее часто в качестве восстановителя применяют металл в присутствии кислоты, обычно олово или железо и соляную кислоту. Ниже приведены два примера:

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[HCl]{Sn} \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} C_6H_5NH_2 \quad (80\%)$$

$$2,4\text{-}(O_2N)_2C_6H_3CH_3 \xrightarrow[HCl]{Fe} \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} 2,4\text{-}(H_2N)_2C_6H_3CH_3 \quad (74\%)$$

Для выделения амина реакционную смесь следует подщелочить, потому что исходная восстанавливающая смесь содержит кислоту и приводит к *соли*

амина. Чтобы выделить амин из соли, ее надо обработать основанием, более сильным, чем амин.

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[HCl]{Sn} C_6H_5NH_3^{\oplus}\,Cl^{\ominus} \xrightarrow[-H_2O]{OH^{\ominus}} C_6H_5NH_2 + Cl^{\ominus}$$

соль амина — свободный амин

В разд. 21.4 мы уже упоминали, что ароматические нитросоединения можно восстановить до ариламинов с помощью алюмогидрида лития.

Механизм восстановления ароматических нитросоединений сложен. Он представляет собой ряд стадий с двухэлектронным переносом. В кислой среде каждый из промежуточных продуктов быстро восстанавливается, так что конечным продуктом является анилин (в виде соли).

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[-H_2O]{2e^{\ominus}+2H^{\oplus}} C_6H_5N{=}O \xrightarrow{2e^{\ominus}+2H^{\oplus}} C_6H_5N(H)OH \xrightarrow[-H_2O]{2e^{\ominus}+2H^{\oplus}} C_6H_5NH_2$$

нитробензол — нитрозобензол — фенилгидроксиламин — анилин

ФЕНИЛГИДРОКСИЛАМИН. В нейтральных растворах восстановление ароматических нитросоединений можно остановить на стадии гидроксиламина. Это происходит потому, что металлы при pH около 7 — менее сильные восстановители, чем те же металлы в кислой среде. Наиболее часто ароматические гидроксиламины получают восстановлением ароматических нитросоединений цинком в водном растворе хлорида аммония.

Общая схема реакции:

$$\text{арил}-NO_2 + Zn \xrightarrow[H_2O]{NH_4Cl} \text{арил}-N\begin{smallmatrix}H\\OH\end{smallmatrix}$$

Пример:

$$C_6H_5NO_2 + Zn \xrightarrow[65^\circ C]{NH_4Cl/H_2O} C_6H_5N(H)OH \quad (65\%)$$

Ароматические гидроксиламины восстанавливаются в ароматические амины либо цинком в кислоте, либо путем каталитического гидрирования. Восстановление фенилгидроксиламина является типичным для ароматических гидроксиламинов.

$$C_6H_5N(H)OH \xrightarrow[HCl]{Zn} \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} C_6H_5NH_2 \quad (\sim 90\%)$$

Как следует из уравнений, приведенных выше, *фенилгидроксиламин получается на стадии восстановления, промежуточной между анилином и нитрозобензолом*. И поскольку возможно *восстановление* фенилгидроксиламина до анилина, то должно быть возможным и *окисление* фенилгидроксиламина до нитрозобензола. Действительно, этот процесс можно осуществить действием кислого раствора бихромата.

$$C_6H_5NHOH \xrightarrow[-5^\circ C]{Cr_2O_7^{2\ominus},\ H_2SO_4} C_6H_5N{=}O \quad (70\%)$$

фенилгидроксиламин — нитрозобензол

---

1. Фенилгидроксиламин неустойчив в разбавленной серной кислоте. Он изомеризуется в этих условиях в *п*-оксианилин:

$$C_6H_5-N(OH)H \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4} HO-C_6H_4-NH_2 \quad \text{(в виде соли)}$$

а) Напишите механизм этой реакции. (*Примечание*: первая стадия — протонирование оксигруппы.) б) Замена серной кислоты на соляную приводит к образованию *п*-хлоранилина. Предложите механизм этой реакции.

$$C_6H_5-N(OH)H \xrightarrow{HCl} Cl-C_6H_4-NH_2 \quad \text{(в виде соли)}$$

НИТРОЗОБЕНЗОЛ. Нитрозобензол — первый продукт, образующийся при восстановлении нитробензола. Однако, поскольку он легко восстанавливается (в фенилгидроксиламин), одним из удобных путей его получения является окисление фенилгидроксиламина.

Нитрозобензол имеет зеленую окраску в жидком и газообразном состоянии, но бесцветен в твердом виде из-за образования бесцветного димера.

$$2C_6H_5-N{=}O \rightleftarrows C_6H_5-\overset{\oplus}{N}(=O)-N(O^{\ominus})-C_6H_5$$

зеленый (пары и жидкость) — бесцветный (твердое вещество)

---

2. *п*-Нитрозо-N,N-диметиланилин в твердом состоянии окрашен в зеленый цвет. В противоположность незамещенному нитрозобензолу он существует в виде мономера в твердом состоянии. Это свидетельствует о том, что *п*-нитрозо-N,N-диметиланилин более устойчив, чем нитрозобензол. Объясните бóльшую устойчивость *п*-нитрозо-N,N-диметиланилина.

$$(H_3C)_2N-C_6H_4-N{=}O$$ *п*-нитрозо-N,N-диметиланилин

Нитрозобензол, подобно фенилгидроксиламину, легко восстанавливается до анилина в кислой среде (например, Zn + HCl) или в результате каталитического гидрирования.

$$C_6H_5-N=O + 2H_2 \xrightarrow{Pt} C_6H_5-NH_2 + H_2O$$

АЗОКСИБЕНЗОЛ. Восстановление нитробензола в щелочных условиях может привести еще к трем продуктам, одним из которых является азоксибензол.

$$C_6H_5-\overset{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{|}}{\underset{\oplus}{N}}=\ddot{N}-C_6H_5$$

азоксибензол

В лабораторных условиях азоксибензол получают восстановлением нитробензола оксидом мышьяка As_2O_3 в щелочной среде:

$$C_6H_5-NO_2 \xrightarrow[OH^{\ominus}/\text{нагревание}]{As_2O_3} C_6H_5-\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{\underset{\oplus}{N}}=N-C_6H_5 \quad (\sim 80\%)$$

Азоксибензол является биядерным соединением, т. е. содержит два кольца. Он образуется в результате реакции присоединения между нитрозобензолом и фенилгидроксиламином, получающимися из нитробензола в условиях восстановления.

Суммарная реакция:

$$C_6H_5-N=O + C_6H_5-N\begin{matrix}H\\OH\end{matrix} \xrightarrow{OH^{\ominus}} C_6H_5-\overset{\overset{^{\ominus}O}{|}}{\underset{\oplus}{N}}=N-C_6H_5$$

Механизм:

$$C_6H_5-\ddot{N}\begin{matrix}H\\O-H\end{matrix} \underset{}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftarrows}} C_6H_5-\ddot{\underset{..}{N}}^{\ominus}-OH + H_2O$$

$$C_6H_5-\overset{\overset{H\diagdown\ddot{O}}{|}}{\ddot{N}}{:}^{\ominus} + \overset{\overset{:O:}{\|}}{\underset{\underset{C_6H_5}{|}}{N:}} \longrightarrow C_6H_5-\overset{\overset{H\diagdown O}{|}}{\ddot{N}}-\overset{\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{|}}{\ddot{N}}-C_6H_5 \xrightarrow{-OH^{\ominus}} C_6H_5-\ddot{N}=\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{\underset{\oplus}{N}}-C_6H_5$$

---

3. Предложите комбинации ароматических нитрозо- и гидроксиламиносоединений, которые могут дать следующие соединения:

а) $CH_3-C_6H_4-\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{\underset{\oplus}{N}}=N-C_6H_4-CH_3$

б) $CH_3-C_6H_4-\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{\underset{\oplus}{N}}=N-C_6H_4-Cl$

в) $CH_3-C_6H_4-N=\overset{O^{\ominus}}{\underset{\oplus}{N}}-C_6H_4-Cl$

АЗОБЕНЗОЛ. Восстановление нитробензола цинком в спиртовом растворе едкого натра дает азобензол.

$$C_6H_5-NO_2 \xrightarrow[C_2H_5OH]{Zn/NaOH} C_6H_5-\ddot{N}=\ddot{N}-C_6H_5$$

азобензол

Азобензол можно получить восстановлением азоксибензола. Ниже показаны два пути осуществления этого дезоксигенирования.

$$C_6H_5-\overset{O^{\ominus}}{\underset{\oplus}{N}}=N-C_6H_5 \xrightarrow[(C_2H_5O)_3P]{Fe,\ кипячение} C_6H_5-N=N-C_6H_5$$

азоксибензол — азобензол

Поскольку азоксибензол восстанавливается в азобензол, нет ничего удивительного в том, что азобензол окисляется до азоксибензола. В этом процессе в качестве окислителя используется пероксид водорода.

$$C_6H_5-N=N-C_6H_5 \xrightarrow[CH_3CO_2H,\ 60^\circ C]{H_2O_2} C_6H_5-\overset{O^{\ominus}}{\underset{\oplus}{N}}=N-C_6H_5$$

азобензол — азоксибензол

«Азобензол» представляет собой в сущности два соединения: *цис*- и *транс*-азобензолы. Более устойчивый с термодинамической точки зрения *транс*-изомер получают при помощи описанных выше реакций восстановления. При облучении ультрафиолетовым светом этот изомер превращается в *цис*-изомер. (Довольно часто под действием света образуется изомер, который при нагревании переходит в свою противоположную форму.)

$$C_6H_5-N=N-C_6H_5\ (транс) \underset{нагревание}{\overset{h\nu}{\rightleftarrows}} C_6H_5-N=N-C_6H_5\ (цис)$$

транс-азобензол — *цис*-азобензол

Несимметричные азобензолы можно синтезировать путем реакции между нитрозосоединением и первичным ароматическим амином.

$$CH_3-C_6H_4-N=O + C_{10}H_7NH_2 \rightarrow C_{10}H_7-N=N-C_6H_4-CH_3$$

Ароматические азосоединения не отличаются ярко выраженными основными свойствами и представляют собой устойчивые, интенсивно окрашенные вещества, что позволяет использовать их в качестве красителей. Эти соединения использовали в качестве красителей для самых различных объектов, включая лекарственные препараты, косметические средства, ткани и пищевые продукты. К сожалению, все больше появляется данных о том, что азо-

соединения вредны для организма человека. Установлено, что некоторые азосоединения вызывают рак.

Примером азокрасителя, который был запрещен после многих лет использования, является красный № 2. Это соединение, называемое *амарантом*, используется и сейчас для крашения шерсти и шелка в яркий сине-красный цвет. Однако он запрещен для крашения пищевых продуктов, косметических средств и лекарственных препаратов, поскольку имеются данные, что он вызывает рак.

амарант (красный № 2)

Настало время поставить вопрос о полном запрещении азокрасителей. Об этом говорят также и предостережения, появляющиеся в технической литературе. Например, при описании красного № 40 указатель фирмы *Merck* констатирует: «*Использование*: цвет дополнительный. *Предостережение*: ознакомтесь с последними указаниями правительства прежде, чем использовать этот краситель для подкрашивания пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств».

аллура (красный № 40)

То, что некоторые, а может быть и все, азокрасители вредны, не является новым. *п*-Диметиламиноазобензол использовался раньше для подкрашивания искусственных молочных продуктов. Это соединение, называемое «масляный желтый», запрещено к использованию, так как оно является канцерогеном.

масляный желтый

Алифатические азосоединения бесцветны и гораздо менее устойчивы, чем ароматические азосоединения; они подвергаются гомолитическому расщеплению с образованием углеводородов и азота. Благодаря своей способности давать свободные радикалы алифатические азосоединения применяются в качестве инициаторов в свободнорадикальных процессах. Классическим примером таких соединений может служить азо-*бис*-изобутиронитрил, или сокращенно АИБН (стр. 105).

$$2CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3+\underset{\text{гидразин}}{N_2H_4}+2HCN \rightarrow (CH_3)_2\overset{\overset{CN}{|}}{C}-NH-NH-\overset{\overset{CN}{|}}{C}(CH_3)_2 \xrightarrow{HgO} \underset{\text{АИБН}}{(CH_3)_2\overset{\overset{CN}{|}}{C}-N=N-\overset{\overset{CN}{|}}{C}(CH_3)_2} \quad \text{синтез АИБН}$$

$$(CH_3)_2\underset{\underset{CN}{|}}{C}-N=N-\underset{\underset{CN}{|}}{C}(CH_3)_2 \xrightarrow[100^\circ]{} 2(CH_3)_2\underset{\underset{CN}{|}}{C}\cdot+N_2 \quad \text{гомолиз АИБН}$$

ГИДРАЗОБЕНЗОЛ. Восстановление нитробензола гидразином H_2N-NH_2 в присутствии катализатора в щелочной среде приводит к гидразобензолу:

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[Ru/C,\ C_2H_5OH/KOH]{H_2NNH_2} C_6H_5-NH-NH-C_6H_5 \quad (80\%)$$

гидразобензол

Гидразобензол образуется также при восстановлении азобензола цинковой пылью в водном растворе едкого натра:

$$C_6H_5-N=N-C_6H_5 \xrightarrow[H_2O/\text{нагревание}]{Zn/OH^{\ominus}} C_6H_5-NH-NH-C_6H_5$$

$$\text{азобензол} \xleftarrow[\text{воздух}]{} \text{гидразобензол}$$

Гидразобензол, так же как азобензол и азоксибензол, восстанавливается гидросульфитом натрия $Na_2S_2O_4$ в анилин. Другое название этого восстановителя—дитионит натрия.

$$C_6H_5-NH-NH-C_6H_5 \xrightarrow[H_2O]{Na_2S_2O_4} 2C_6H_5NH_2$$

Гидразобензол можно рассматривать как органическое производное гидразина. Он окисляется воздухом в азобензол. Гораздо более интересной

Рис. 22-1. Восстановление нитробензола. Некоторые реакции не включены в эту схему.

реакцией является превращение гидразобензола в бензидин, или *n,n'*-диаминодифенил.

$$C_6H_5-NH-NH-C_6H_5 \xrightarrow[\text{нагревание}]{H^{\oplus}} H_2N-C_6H_4-C_6H_4-NH_2$$

гидразобензол — бензидин (в виде соли) *канцероген*

Эту катализируемую кислотами реакцию называют **бензидиновой перегруппировкой.** Известно, что она представляет собой внутримолекулярный процесс.

Бензидин играл важную роль в промышленной органической химии; его использовали в производстве красителей. Однако с тех пор, как установлено, что он является сильным канцерогеном (вызывает рак мочевого пузыря у людей), его применение ограничено и находится под контролем..

На рис. 22-1 схематически показана взаимосвязь между различными продуктами восстановления нитробензола.

---

4. Напишите реакции синтеза следующих соединений, исходя из нитробензола и любого другого необходимого вещества:

а) $C_6H_5NH_2$ г) C_6H_5NHOH

б) $(C_6H_5NH)_2$ д) n-$CH_3C_6H_4NH_2$

в) $C_6H_5N{=}NC_6H_5$ е) $C_6H_5ND_2$

5. Образования каких продуктов следует ожидать при нагревании раствора АИБН с бромом в тетрахлориде углерода?

6. Напишите механизм следующей реакции получения азосоединения:

$$Cl-C_6H_4-\overset{\oplus}{N}\equiv N + C_6H_5-N(CH_3)_2 \xrightarrow{H_2O}$$

$$\rightarrow Cl-C_6H_4-N{=}N-C_6H_4-N(CH_3)_2$$

7. Исходя из любых необходимых веществ, предложите схему синтеза следующих соединений:

а) $CH_3-C_6H_4-NH_2$ (используйте HNO_3 в качестве источника азота)

б) $CH_3-C_6H_4-N{=}N-C_6H_4-CH_3$

в) $CH_3-C_6H_4-\underset{\oplus}{\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{N}}}{=}N-C_{10}H_7$

22.3. ДИАЗОТИРОВАНИЕ И СОЛИ ДИАЗОНИЯ

Первичные ариламины, например анилин, реагируют с азотистой кислотой при температуре от 0 до 5°С, давая растворы солей диазония. Поскольку азотистая кислота неустойчива, фактически диазотирующим агентом является смесь соляной (или серной) кислоты и нитрита натрия, взаимодействие которых приводит к образованию реакционноспособного иона $NO^{\oplus}$, участвующего во многих рассматриваемых реакциях.

$$H-\ddot{O}-N{=}\ddot{O} \underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} H-\overset{H}{\overset{|}{O^{\oplus}}}-\ddot{N}{=}\ddot{O} \rightarrow H_2O + [\ddot{N}{=}\ddot{O}]^{\oplus}$$

Суммарная реакция:

$$Ar-NH_2+2HCl+NaNO_2 \xrightarrow{0°\,C} Ar-\overset{\oplus}{N_2}\overset{\ominus}{Cl}+NaCl+2H_2O$$

Механизм:

$$Ar-NH_2 \xrightarrow{NO^{\oplus}} Ar-\overset{H}{\underset{H}{N^{\oplus}}}-\ddot{N}=\ddot{O} \rightleftarrows Ar-\overset{H}{\underset{\oplus}{N}}=\ddot{N}-\ddot{O}H$$

$$\downarrow\uparrow$$

$$Ar\overset{\oplus}{N}\equiv N: \xleftarrow[-H_2O]{} Ar\ddot{N}=\ddot{N}-\overset{\oplus}{O}H_2$$

Пример:

$$o\text{-}CH_3C_6H_4NH_2 \xrightarrow[HCl,\ 0^{\circ}C]{NaNO_2} o\text{-}CH_3C_6H_4N_2^{\oplus}Cl^{\ominus}$$

Если кислота, используемая для образования азотистой кислоты, дает активный нуклеофильный анион, он может реагировать с катионом диазония, в результате чего получается ковалентное соединение. Это наблюдается, например, в том случае, когда вместо HCl или H_2SO_4 для диазотирования берут HCN.

$$o\text{-}CH_3C_6H_4NH_2 \xrightarrow[H_2O/0^{\circ}C]{NaNO_2/HCN} o\text{-}CH_3C_6H_4N{=}N{-}CN$$

При обработке холодного раствора диазониевой соли водным раствором едкого натра образуется несколько новых продуктов, между которыми устанавливается равновесие (рис. 22-2). Следует отметить, что электрофильный ион диазония разрушается при щелочных значениях pH.

$$Ar-N=N-O^{\ominus}K^{\oplus}$$
диазотат калия (щелочная среда)

$$KOH\ \uparrow\downarrow$$

$$Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N:Cl^{\ominus} \xrightarrow{KOH} Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv NOH^{\ominus} \rightleftarrows Ar-N=N-OH$$

хлорид диазония (кислая среда); гидроксид диазония (pH ~ 7); диазокислота (pH ~ 7)

$$\uparrow\downarrow$$

$$Ar-\underset{H}{N}-N{=}O$$
N-нитрозамин (pH ~ 7)

Рис. 22-2. Влияние pH раствора на диазониевые соли.

РЕАКЦИЯ ШИМАНА. Наиболее важные синтезы с участием диазониевых солей состоят в замещении диазогруппы рядом анионов. Примером может служить термическое разложение твердого тетрафторбората фенилдиазония (это одна из нерастворимых диазониевых солей) с образованием фторбензола. Эта **реакция Шимана** является одной из немногих реакций, в которых участвует фенил-катион.

Общая схема реакции:

$$Ar-NH_2 \xrightarrow{[HONO]} Ar-N_2^{\oplus} \xrightarrow[BF_3]{HF} \xrightarrow[\text{нагревание}]{} Ar-F$$

Примеры:

$$C_6H_5NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4/0^\circ C]{NaNO_2/H_2O} \xrightarrow[BF_3]{HF} C_6H_5N_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow[\text{нагревание}]{-N_2} [C_6H_5^{\oplus}] \xrightarrow{BF_4^{\ominus}} C_6H_5F + BF_3$$

фенил-катион

$$\text{4-Br-}C_{10}H_6NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4/0^\circ C]{NaNO_2/H_2O} \xrightarrow{HBF_4} \text{4-Br-}C_{10}H_6N_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow[\text{нагревание}]{-N_2;\ -BF_3} \text{4-Br-}C_{10}H_6F$$

(95%)

ГИДРОЛИЗ. Готовые растворы диазониевых солей следует использовать немедленно и во время проведения реакции сохранять при температуре 0°С, так как они легко подвергаются гидролизу, давая *фенолы* Ar—OH. Фенолы получаются с хорошим выходом при нагревании растворов диазониевых солей. Как и в реакции Шимана, гидролиз диазониевых солей также протекает через образование ароматического катиона.

Общая схема реакции:

$$Ar{-}NH_2 \xrightarrow{[HONO]} ArN_2^{\oplus} \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2O} Ar{-}OH$$

Пример:

$$C_6H_5NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4/0^\circ C]{NaNO_2/H_2O} C_6H_5N_2^{\oplus}\,HSO_4^{\ominus} \xrightarrow[50^\circ C,\ \text{быстро}]{H_2O} C_6H_5OH + N_2 + H_2SO_4$$

$$C_6H_5N_2^{\oplus}\,HSO_4^{\ominus} \xrightarrow[\text{медленно}]{H_2O/0^\circ C} C_6H_5OH$$

---

8. а) Напишите механизм реакций фенил-катиона с $BF_4^{\ominus}$ и H_2O.

РЕАКЦИИ ЗАНДМЕЙЕРА И ГАТТЕРМАНА. Замещение $N_2^{\oplus}$-группы ароматических диазониевых солей на хлор или бром проводят обычно при помощи **реакции Зандмейера** или аналогичной ей **реакции Гаттермана**. В первом случае на диазониевую соль действуют галогенидом одновалентной меди (CuX) в присутствии соответствующей галогеноводородной кислоты (HX); во втором случае вместо галогенида меди(I) берут металлическую медь и галогеноводородную кислоту.

Общие схемы реакций:

$$Ar{-}NH_2 \xrightarrow[HX,\ 0^\circ C]{NaNO_2} \underset{\text{не выделяется}}{Ar{-}N_2^{\oplus}\,X^{\ominus}} \xrightarrow[-N_2]{CuX} Ar{-}X \quad \text{реакция Зандмейера}$$

$$Ar{-}NH_2 \xrightarrow[HX,\ 0^\circ C]{NaNO_2} \underset{\text{не выделяется}}{Ar{-}N_2^{\oplus}\,X^{\ominus}} \xrightarrow[-N_2]{Cu/HX} Ar{-}X \quad \text{реакция Гаттермана}$$

Примеры:

$$C_6H_4(NH_2)_2 \xrightarrow[CH_3CO_2H,\ 30^\circ C]{H_2SO_4/NaNO_2} \xrightarrow[\sim 100^\circ C]{CuCl} C_6H_4Cl_2 \quad (70\%)$$

$$NH_2\text{–}C_6H_4\text{–}Cl \xrightarrow[H_2O,\ 0^\circ C]{HBr/NaNO_2} \xrightarrow[100^\circ C]{CuBr} Br\text{–}C_6H_4\text{–}Cl \quad (70\%)$$

$$CH_3\text{–}C_6H_4\text{–}NH_2 \xrightarrow[H_2O,\ 0^\circ C]{HCl/NaNO_2} \xrightarrow[\sim 60^\circ C]{CuCl} CH_3\text{–}C_6H_4\text{–}Cl \quad (75\%)$$

Для иодирования $Ar—N_2^{\oplus} \rightarrow Ar—I$ не требуется присутствия иона одновалентной меди: достаточно подействовать на диазониевую соль иодистоводородной кислотой.

Общая схема реакции:

$$Ar—NH_2 \xrightarrow{[HONO]} Ar—N_2^{\oplus} \xrightarrow{HI} Ar—I$$

Пример:

$$NH_2\text{–}C_6H_3(NO_2)(OCH_3) \xrightarrow[H_2O,\ 0^\circ C]{NaNO_2/H_2SO_4} \xrightarrow{KI} I\text{–}C_6H_3(NO_2)(OCH_3) \quad (88\%)$$

3-метокси-2-нитроанилин → 3-иод-2-нитрометоксибензол

Помимо введения галогенов, реакция Зандмейера применяется также для синтеза ароматических нитро- и циансоединений. С этой целью на диазониевую соль действуют Cu(I) и нитритом натрия либо соответственно цианидом меди(I). При получении циансоединений требуется сначала нейтрализовать смесь, содержащую диазониевую соль, а потом уже добавлять ее к раствору цианида; в противном случае образуются большие количества цианистого водорода.

Несколько примеров этих двух реакций приведено ниже.

Общая схема реакции:

$$Ar—NH_2 \xrightarrow{[HONO]} \xrightarrow{CuCN} Ar—CN$$

Примеры:

$$CH_3\text{–}C_6H_4\text{–}NH_2 \xrightarrow[H_2O,\ 0^\circ C]{HCl/NaNO_2} \xrightarrow{Cu_2(CN)_2} CH_3\text{–}C_6H_4\text{–}CN \quad (70\%)$$

о-толунитрил

$$H_2N\text{–}C_6H_4\text{–}C_6H_4\text{–}NH_2 \xrightarrow[0^\circ C]{NaNO_2/H_2SO_4} \xrightarrow{KCN} NC\text{–}C_6H_4\text{–}C_6H_4\text{–}CN$$

бензидин → 4,4'-дициандифенил (65%)

Общая схема реакции:

$$Ar-NH_2 \xrightarrow{[HONO]} \xrightarrow[NaNO_2]{Cu(I)} Ar-NO_2$$

Примеры:

$$H_2N-C_6H_4-NO_2 \xrightarrow[0^\circ C]{H_2SO_4/NaNO_2} \xrightarrow[Cu]{NaNO_2} O_2N-C_6H_4-NO_2 \quad (70\%)$$

$$C_{10}H_6(NH_2)(NO_2) \xrightarrow[0^\circ C]{NaNO_2/H_2SO_4} \xrightarrow[Cu_2SO_4]{NaNO_2} C_{10}H_6(NO_2)_2 \quad (60\%)$$

1-амино-4-нитронафталин — 1,4-динитронафталин

Модификация реакции Зандмейера применяется для превращения алкиламинов в алкилбромиды. При этом диазониевая соль взаимодействует с амином, давая алкиламиноазобензол, который в свою очередь реагирует с бромистым водородом, образуя анилин и алкилбромид.

$$Cl-C_6H_4-N_2^{\oplus}+C_4H_9NH_2 \rightarrow Cl-C_6H_4-N=N-NHC_4H_9 \xrightarrow{HBr} Cl-C_6H_4-NH_2+C_4H_9Br+N_2$$

алкиламиноазобензол (триазен)

---

9. Напишите механизм расщепления алкиламиноазобензолов бромистым водородом. В соответствии с этим механизмом можно ли вместо бутиламина взять анилин?

ЗАМЕЩЕНИЕ ВОДОРОДОМ. Диазогруппа замещается водородом под действием таких соединений, как станнит натрия, фосфорноватистая кислота H_3PO_2 и этанол.

$$C_6H_5-NH_2 \xrightarrow[0^\circ C]{[HONO]} C_6H_5-N_2^{\oplus} \xrightarrow[\text{нагревание}]{C_2H_5OH} C_6H_5-H+CH_3CHO+N_2$$

Ниже приведен механизм реакции ацетата диазония с этанолом, которая представляет собой, по-видимому, цепной процесс с участием свободных радикалов.

$$C_6H_5N_2^{\oplus}Cl^{\ominus}+Na^{\oplus}OAc^{\ominus} \rightarrow Na^{\oplus}Cl^{\ominus}+C_6H_5-N=N-OAc$$

$$C_6H_5-N=N-OAc \rightarrow C_6H_5\cdot+N_2+\cdot OAc \quad \text{инициирование цепи}$$

диазоацетат

$$\left.\begin{array}{l} C_6H_5\cdot+CH_3CH_2OH \rightarrow C_6H_6+CH_3\dot{C}HOH \\ C_6H_5N_2^{\oplus}+CH_3\dot{C}HOH \rightarrow C_6H_5\cdot+CH_3CHO+N_2+H^{\oplus} \end{array}\right\} \text{рост цепи}$$

---

10. а) Какой эксперимент (или наблюдение) поможет вам доказать, что восстановление диазониевых солей представляет собой свободнорадикальный процесс? б) Напишите структуру Льюиса H_3PO_2.

В результате диазотирования и последующего замещения на водород происходит *дезаминирование*. Этот метод может быть применен в синтезах,

в которых используется *о,п*-ориентирующее воздействие амино- или ациламиногрупп, не содержащихся в конечном продукте. Классическим примером может служить получение дизамещенного бензола, содержащего две *о,п*-направляющие группы в *мета*-положении по отношению друг к другу. В качестве иллюстрации ниже приведен синтез *м*-хлорпропилбензола, исходя из бензола.

$$C_6H_6 + CH_3CH_2C(O)Cl \xrightarrow[CS_2]{AlCl_3} C_6H_5C(O)CH_2CH_3 \xrightarrow[HCl]{Zn\cdot Hg} C_6H_5CH_2CH_2CH_3$$

$$\xrightarrow{HNO_3/H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2C_6H_4NO_2\ (о,п) \xrightarrow[пара]{выделение} \xrightarrow[HCl]{Zn/H_2O} \xrightarrow{OH^{\ominus}} п\text{-}CH_3CH_2CH_2C_6H_4NH_2 \xrightarrow{Ac_2O} п\text{-}CH_3CH_2CH_2C_6H_4NHAc$$

$$\xrightarrow[HOAc]{Cl_2} 4\text{-}NHAc\text{-}3\text{-}Cl\text{-}C_6H_3CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[б)\ OH^{\ominus}]{а)\ H_3O^{\oplus}} 4\text{-}NH_2\text{-}3\text{-}Cl\text{-}C_6H_3CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[0°]{[HONO]} \xrightarrow{H_3PO_2} м\text{-}ClC_6H_4CH_2CH_2CH_3$$

$Ac = -COCH_3$

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДО ГИДРАЗИНОВ. Ароматические гидразины ($Ar—NHNH_2$) получают восстановлением диазониевых солей дихлоридом олова или сульфитом натрия. Поскольку дихлорид олова восстанавливает нитрогруппы этих солей, нитробензолдиазониевые соли надо восстанавливать сульфитом натрия. Открытие фенилгидразина в 1875 г. заставило Эмиля Фишера приступить к исследованию структуры сахаров (гл. 26.А). Нитрозамещенные фенилгидразины используют для получения кристаллических производных карбонильных соединений; наиболее часто применяют 2,4-динитрофенилгидразин (разд. 17.5).

Общая схема реакции:

$$Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N\ X^{\ominus} \xrightarrow[Na_2SO_3]{SnCl_2\ или} Ar-NHNH_2$$

Пример:

$$O_2N-C_6H_4-\overset{\oplus}{N_2}\ HSO_4^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{Na_2SO_3} \xrightarrow{OH^{\ominus}} O_2N-C_6H_4-NHNH_2$$

АЗОСОЧЕТАНИЕ. Ионы диазония являются слабыми электрофилами. Поэтому они взаимодействуют только с ароматическими соединениями, активированными сильными электронодонорными заместителями. В результате такого взаимодействия получаются *азосоединения*. Как можно видеть из приведенной ниже схемы, эта реакция представляет собой электрофильное замещение в ароматическом ряду.

Суммарная реакция:

$$Ar-N_2^{\oplus}\,X^{\ominus} + C_6H_4-\ddot{G} \rightarrow Ar-N=N-C_6H_4-\ddot{G} + HX$$

G — сильная активирующая группа; азосоединение

Механизм:

$$Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N: \longleftrightarrow Ar-\ddot{N}=\overset{\oplus}{N}:$$

(возможны и другие резонансные формы)

$$\xrightarrow{-H^{\oplus}} Ar-\ddot{N}=\ddot{N}-C_6H_4-\ddot{G}$$

Этот процесс называется **реакцией азосочетания**. Ниже показано несколько примеров, из которых видно, что для реакции азосочетания необходимы наиболее сильные активирующие группы, такие, как $-O^{\ominus}$, $-OH$ и $-N(CH_3)_2$. В качестве первого примера приведен синтез красителя масляного желтого.

$$C_6H_5N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + C_6H_5-N(CH_3)_2 \xrightarrow{HCl} C_6H_5-N=N-C_6H_4-N(CH_3)_2$$

масляный желтый

$$C_6H_5N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + C_6H_5-OH \xrightarrow[0^\circ C]{NaOH/H_2O} C_6H_5-N=N-C_6H_4-OH$$

фенол; *п*-оксиазобензол (оранжевый)

$$C_6H_5N_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + HO-C_6H_4-CH_3 \xrightarrow[0-5^\circ C]{NaOH/H_2O}$$

2-окси-4-метилазобензол

---

11. Уже более ста лет используют в качестве красителя оранжевый II. Предложите схему его синтеза, исходя из β-нафтола и *п*-аминобензолсульфокислоты.

β-нафтол

$H_2N-C_6H_4-SO_3H$

п-аминобензол-сульфокислота

$C_{10}H_6(OH)-N{=}N-C_6H_4-SO_3^{\ominus}Na^{\oplus}$

оранжевый II

Если проводить диазотирование амина в присутствии низких концентраций кислоты, ион диазония будет реагировать со свободным амином, в результате чего образуется диазоаминосоединение (триазен). Вот почему для диазотирования берут сильные кислоты, поскольку при этом концентрация свободного амина будет ничтожной. Диазоаминосоединение можно получить также, добавив к раствору диазониевой соли избыток амина.

$$C_6H_5N_2^{\oplus}\,X^{\ominus} + C_6H_5NH_2 \rightarrow C_6H_5N{=}N{-}NHC_6H_5$$

диазоаминобензол (триазен)

В присутствии кислоты, что обычно имеет место в случае хлоргидрата амина, конденсация пойдет в обратном направлении и реакция азосочетания даст замещенный азобензол.

$$C_6H_5N{=}N{-}NHC_6H_5 \underset{}{\overset{C_6H_5\overset{\oplus}{N}H_3\;Cl^{\ominus}}{\rightleftarrows}} C_6H_5N{=}N{-}\overset{\oplus}{N}H_2C_6H_5 \rightleftarrows C_6H_5N_2^{\oplus} + C_6H_5NH_2 \rightarrow H_2N{-}C_6H_4{-}N{=}N{-}C_6H_5$$

п-аминоазобензол

Выше (стр. 270) мы показали, как, используя триазен, можно превратить алкиламин в алкилгалогенид.

22.4. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ РЯДУ

В то время как вторичные алкилгалогениды способны замещаться по механизму S_N2, простые арилгалогениды не могут, по-видимому, реагировать с нуклеофилами в обычных растворителях для S_N2-реакций (например, в этаноле). Прямое замещение ароматических субстратов встречается крайне редко из-за того, что переходное состояние тригональной бипирамиды в результате атаки с тыла, как это наблюдается в случае S_N2-процессов, в данном случае достигается с трудом.

$$I^{\ominus} + (H_3C)_2CHCl \rightleftarrows [I\cdots CH(CH_3)_2\cdots Cl]^{\ominus} \rightleftarrows I{-}CH(CH_3)_2 + Cl^{\ominus}$$

низкая энергия

$$I^{\ominus} + C_6H_5Cl \rightleftarrows [I\cdots C_6H_5\cdots Cl]^{\ominus}$$

очень высокая энергия

прямое замещение арилгалогенидов очень редко

Введение нитро- или нитрозогрупп в *пара-* и *орто*-положения по отношению к замещаемой группе настолько повышает скорость реакции, что она становится заметной даже при комнатной температуре. В целом с кинетической точки зрения это будет реакция второго порядка: первого частного порядка по арилгалогениду и первого — по нуклеофилу.

$$\text{Cl-C}_6\text{H}_3(NO_2)_2 + CH_3O^{\ominus} \underset{25°\,C}{\rightleftharpoons} \text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_3(NO_2)_2 + Cl^{\ominus}$$

$$v = k\,[\text{Ar—Cl}][CH_3O^{\ominus}]$$

Следовательно, реакция включает атаку на атом углерода, связанный с замещаемой группой, с образованием *промежуточного аниона*, стабилизированного делокализацией заряда за счет нитрогруппы. (Как известно, при реакции по механизму S_N2 промежуточное соединение не образуется.)

L—уходящая группа

промежуточный продукт, стабилизированный резонансом

Промежуточный бензолониевый ион представляет собой анионный аналог σ-комплекса и может быть изображен аналогичным образом.

бензолониевый ион

На рис. 22-3 дан энергетический профиль идеализированного нуклеофильного замещения в ароматическом ряду. Как и в случае большинства реакций электрофильного замещения в ароматическом ряду, скорость процесса определяется скоростью нарушения ароматической π-системы. Доказательством этого механизма можно считать выделение высокостабилизированных анионов, известных также под названием *комплексов Мейзенгеймера*. Если выделенные комплексы вновь ввести в реакцию, они дадут обычные продукты замещения.

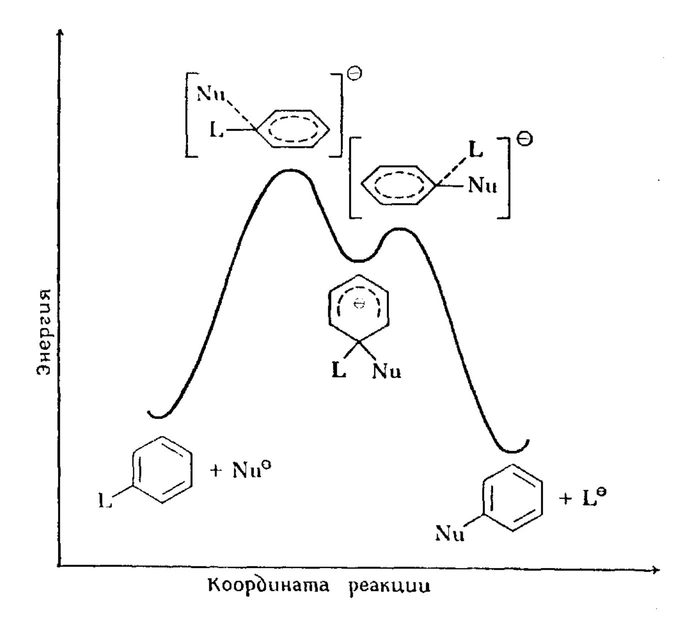


Рис. 22-3. Энергетический профиль идеализированной реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ряду ($Nu^{\ominus}$—атакующий нуклеофил, L—уходящая группа).

OC_2H_5, O_2N, NO_2, NO_2 + $K^{\oplus}CH_3O^{\ominus}$ ⇄ $K^{\oplus}$ [H_3CO, OC_2H_5, O_2N, NO_2, NO_2, ⊖] ⇄ OCH_3, O_2N, NO_2, NO_2 + $K^{\oplus}C_2H_5O^{\ominus}$

комплекс Мейзенгеймера
(твердый продукт красного цвета)

Нитрогруппы в *мета*-положении по отношению к замещаемой группе оказывают лишь незначительное влияние на скорость реакции, поскольку в данном случае исключается возможность резонансной делокализации отрицательного заряда за счет этих нитрогрупп.

---

12. Опишите гибридизацию каждого углеродного атома в приведенном ниже соединении.

CH_3O, OCH_3, O_2N, NO_2, NO_2, ⊖

ПРИРОДА УХОДЯЩЕЙ ГРУППЫ. Поскольку на стадии, определяющей скорость реакции, не происходит разрыва между бензольным кольцом и уходящей группой, все арилгалогениды реагируют примерно с одинаковой скоростью. Напротив, алкилиодиды могут быть в 10^6 раз реакционноспособнее соответствующих фторидов в процессах S_N2-замещения.

22.5. ДЕГИДРОБЕНЗОЛ

Хотя обычно арилгалогениды вступают в реакции нуклеофильного замещения с трудом, существуют случаи, когда «замещение» протекает *удивительно* легко. Например, в то время как хлорбензол не взаимодействует с кипящим водным раствором едкого натра, его можно превратить в анилин под действием амида калия в жидком аммиаке.

$$C_6H_5—Cl \xrightarrow[H_2O,\ 100^\circ C]{NaOH} \text{реакция не идет}$$

$$C_6H_5—Cl \xrightarrow[\text{жидк. } NH_3]{K^{\oplus}NH_2^{\ominus}} C_6H_5NH_2 + KCl$$

В 1953 г. Дж. Робертс поставил изящный эксперимент для изучения реакции между 1-^{14}C-хлорбензолом и амидом калия в жидком аммиаке. Последующая деградация образовавшегося анилина показала, что он представляет собой смесь 1-^{14}C- и 2-^{14}C-анилинов в отношении 1 : 1.

Cl, $NH_2^{\ominus}$ / NH_3 жидк. → NH_2 (~50%) + NH_2 (~50%)

• ≡ ^{14}C

Этот эксперимент доказал предположение, выдвинутое несколько десятилетий назад, о существовании в этой реакции симметричного (если не считать изотопную метку) промежуточного соединения. Робертс назвал его *бензином*.

$C_6H_5Cl \xrightarrow[-HCl]{NH_2^{\ominus}}$ бензин (дегидробензол) $\xrightarrow{NH_3}$ 1-^{14}C-анилин + 2-^{14}C-анилин

Хотя термины бензин и *арин* (более общий) широко употребляются, они не совсем оправданны. В одной из структур Кекуле появление «лишней» связи даст тройную связь между двумя углеродными атомами, отсюда суффикс *-ин*. Однако в другой формуле Кекуле «лишняя» связь приведет к образованию структуры с большим числом кумулированных двойных связей. Поскольку эта «лишняя» связь не взаимодействует с ароматическим секстетом (см. ниже), довольно трудно остановиться на каком-либо из названий. Вот почему бензин обычно называют *дегидробензолом*, так как его формула C_6H_4.

резонансные структуры дегидробензола

Связи С—Н и С—Cl, участвующие в образовании дегидробензола, перпендикулярны ароматической π-электронной системе (рис. 22-4). После отщепления НХ «лишняя» связь дегидробензола становится также перпендикулярной ароматическому секстету, что совсем (или почти совсем) исключает взаимодействие между ними. Таким образом, в первом приближении дегидробензол можно считать ароматическим соединением. Однако наличие

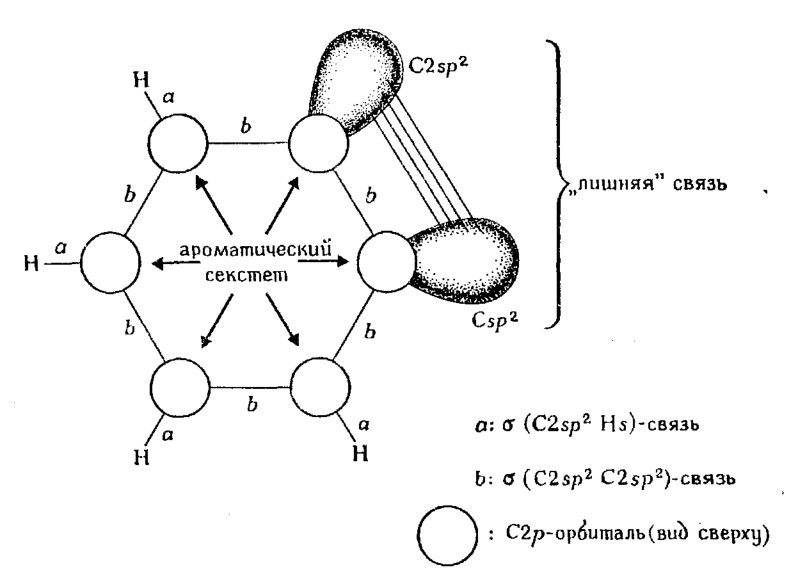
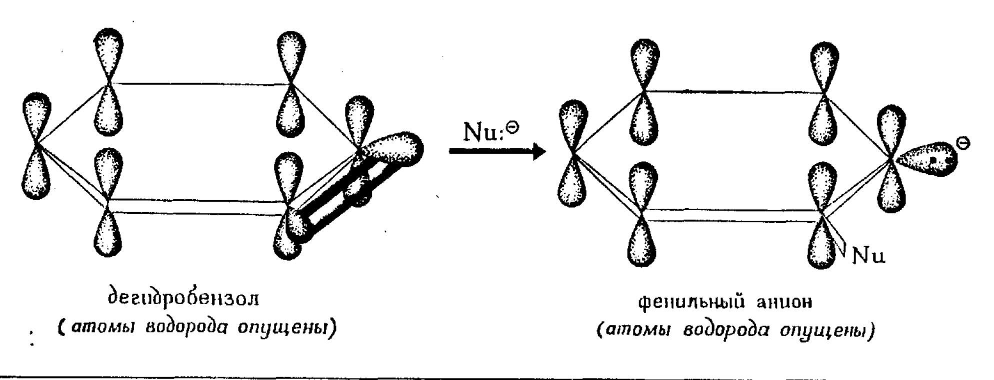


Рис. 22-4. Дегидробензол.

длинной связи, возникающей в результате далеко не идеального перекрывания двух $2sp^2$-орбиталей, делает дегидробензол чрезвычайно реакционноспособным.

В результате присоединения нуклеофила $Nu^{\ominus}$ к дегидробензолу возникает фенильный анион. Орбита свободной пары электронов этого аниона лежит в плоскости кольца перпендикулярно ароматической π-системе, так что заряд не может быть делокализован за счет резонанса.



---

13. Почему фенильный анион $C_6H_5^{\ominus}$ обладает ароматическими свойствами?
14. Почему дегидробензол является ароматическим соединением и в то же время отличается чрезвычайно высокой реакционной способностью?

Вследствие локализации электронной пары фенильного аниона заместитель в кольце может определять, какой именно атом углерода будет подвер-

гаться атаке нуклеофилом только путем индуктивного эффекта. Вот почему в результате реакции *п*-броманизола с амид-ионом и аммиаком образуется больше *п*-аминоанизола, чем его *м*-изомера.

OCH_3 $\xrightarrow[NH_3]{NH_2^{\ominus}}$ OCH_3 > OCH_3

Br NH_2 NH_2

OCH_3 $\xrightarrow{NH_2^{\ominus}}$ OCH_3 $\xrightarrow{:NH_3}$

отрицательный заряд ближе к группе $-OCH_3$, оттягивающей электроны

отрицательный заряд дальше от группы $-OCH_3$, оттягивающей электроны

Дегидробензол и родственные ему соединения являются сильными диенофилами (т. 1, разд. 13.6). В реакциях Дильса — Альдера карбоксилат фенилдиазония используется в качестве предшественника дегидробензола.

NH_2, CO_2H $\xrightarrow[H^{\oplus}/0^{\circ}\,C]{[HONO]}$ $N_2^{\oplus}$, CO_2H $\xrightarrow[1\ экв.]{OH^{\ominus}}$ $N_2^{\oplus}$, $CO_2^{\ominus}$ $\xrightarrow{нагревание}$

антраниловая кислота

карбоксилат фенилдиазония

$\longrightarrow$ + N_2 + CO_2

Два примера реакций Дильса — Альдера с дегидробензолом показаны ниже.

Арины получают также в результате элиминирования двух находящихся по соседству галогенов действием активного металла, например магния. В качестве примера ниже приведен синтез углеводорода триптицена из дегидробензола.

Br, F + Mg $\xrightarrow{ТГФ}$ [ ] $\xrightarrow{реакция\ Дильса-Альдера}$

триптицен

15. При взаимодействии 2-метилантрацена с 2-бром-3-фтортолуолом в присутствии магния образуются два соединения, каждое из которых может давать энантиомеры. а) Сколько потенциальных энантиомеров возникает при реакции 2-метилантрацена с 3-бром-4-фтортолуолом в присутствии магния? б) Получаются ли при этом продукты, не образующие энантиомеров? Объясните.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Азосочетание. Действие ароматических солей диазония на ароматическое кольцо, активируемое аминогруппой или гидроксильной группой, с образованием азосоединения (*диазена*).

Арины. Ароматические соединения с очень высокой реакционной способностью, которые, согласно одной из классических формул Кекуле, содержат тройную связь. Примером простейшего арина может служить дегидробензол (бензин). *Гетероарином* называется арин, полученный из гетероциклической системы, например из пиридина.

дегидропиридин (25%) (45%)

Бензин. Синоним дегидробензола.

Бензолониевый анион. Анионный σ-комплекс. Продукт присоединения аниона к π-системе бензола или одного из его производных. Он не является ароматическим соединением, хотя его отрицательный заряд сильно делокализован. Устойчивые анионы содержат активные электроноотттягивающие группы при бензольном кольце; иногда их называют комплексами Мейзенгеймера.

Дегидробензол. Специфический арин, получаемый из бензола. Его называют также *бензином*. Ниже приведены получение дегидробензола и одна из его реакций:

дегидробензол

бифенил

Существуют и другие резонансные структуры дегидробензола с разделением заря-

дов; их роль пока окончательно не выяснена.

Дезаминирование. Отщепление аминогруппы $—NH_2$, сопровождающееся превращением $C—NH_2$ в $C—H$.

Комплекс Мейзенгеймера. Устойчивый бензолониевый анион.

Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду. Замещение группы, например галогена, при ароматическом кольце под действием нуклеофила. В этой главе мы рассмотрели две важные реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ряду: а) процесс *присоединения — элиминирования* (с участием σ-комплекса) и б) процесс *элиминирования — присоединения* (с участием арина). Процесс присоединения — элиминирования называют иногда реакцией с механизмом S_NAr [по первым буквам английских слов Substitution (замещение), *N*ucleophilic (нуклеофильное) и *Ar*omatic (ароматическое)].

присоединение — элиминирование

элиминирование — присоединение

ЗАДАЧИ

16. Назовите реагенты, действием которых можно осуществить следующие превращения:

а) $C_6H_5NHOH \rightarrow C_6H_5—N^{\oplus}(O^{\ominus})=N—C_6H_4CH_3$ (орто)

б) $C_6H_5NHOH \rightarrow C_6H_5N=O$

в) $C_6H_5NO_2 \rightarrow ClC_6H_4—N^{\oplus}(O^{\ominus})=N—C_6H_4Cl$ (мета)

г) $C_6H_5NO_2 \rightarrow C_6H_5NH_2$

д) $C_6H_5N=O \rightarrow CH_3C_6H_4—N=N—C_6H_5$ (*цис*)

е) $C_6H_5N=O \rightarrow CH_3C_6H_4—N=N—C_6H_5$ (*транс*)

ж) $C_6H_5N=NC_6H_5 \rightarrow C_6H_5NHNHC_6H_5$

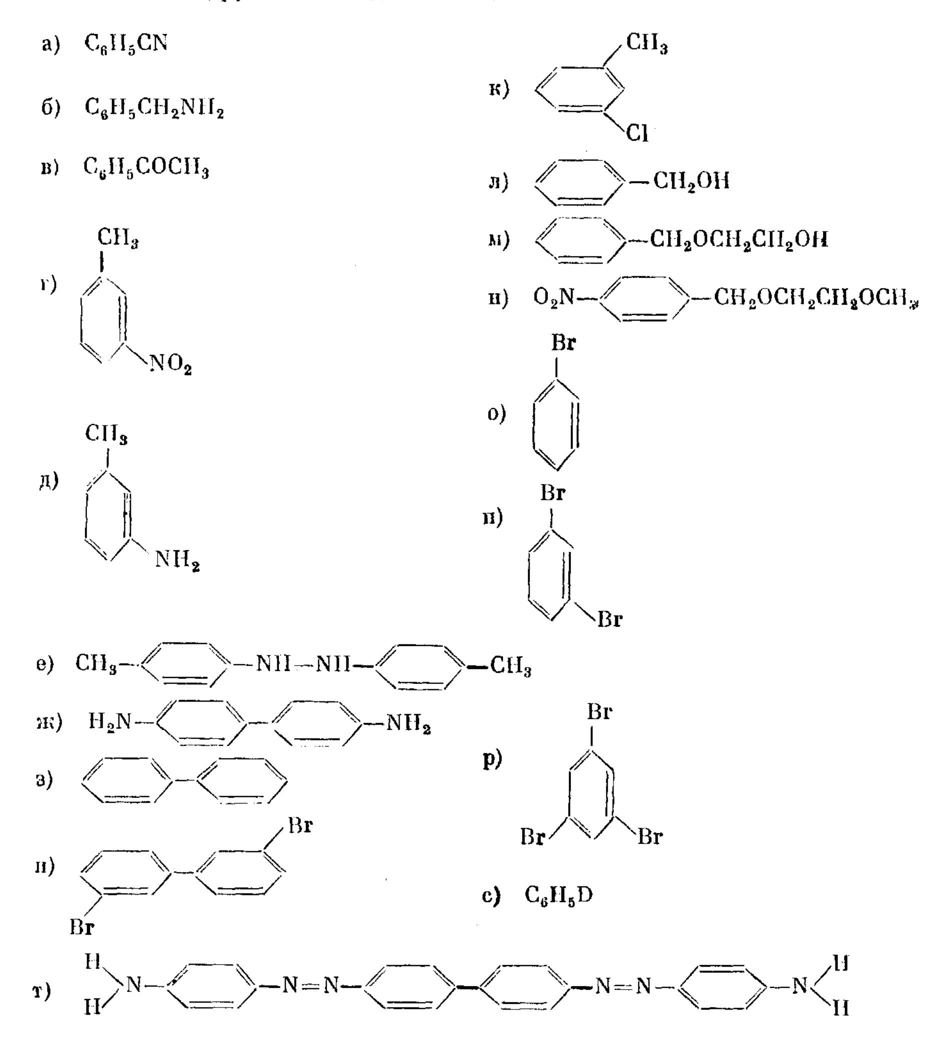
з) $C_6H_5NHNHC_6H_5 \rightarrow C_6H_5NH_2$

и) $C_6H_5NHNHC_6H_5 \rightarrow C_6H_5N=NC_6H_5$

к) $C_6H_5NH_2 \rightarrow C_6H_5N=NCN$

л) $C_6H_5NH_2 \rightarrow C_6H_5NHNH_2$

17. Напишите реакции синтеза следующих соединений, исходя из толуола или нитробензола и любых других необходимых веществ:



18. Напишите реакции синтеза приведенных ниже соединений, исходя из бензола или толуола и других необходимых веществ. Постарайтесь использовать соли диазония там, где это возможно.

а) *о*-хлорбензойная кислота
б) 2-хлор-5-фторбензойная кислота
в) 1,3-бензолдикарбоновая кислота
г) *п*-фторанилин
д) *о*-хлорфенол
е) *м*-хлорфенол
ж) 4,4′-динитродифенил $(4\text{-}O_2NC_6H_4)_2$

19. Алифатические нитрозосоединения типа R_2CHNO изомеризуются, образуя довольно известное вещество, которое часто применяется в количественном органическом анализе. Напишите структурную формулу этого изомера и объясните, почему подобная изомеризация не наблюдается в случае нитрозобензола.

20. Бисульфат фенилдиазония разлагается в водном растворе быстрее, чем бисульфат *п*-нитрофенилдиазония. Почему?

21. *Реакция Гомберга — Бахмана* заключается в превращении ароматической диазониевой соли в диарил в щелочном растворе (см. ниже). Выходы в такой реакции могут достигать 60%. Напишите механизм этой реакции. (*Примечание*: в результате реакции

между бисульфатом фенилдиазония и толуолом образуются примерно одинаковые количества А и Б.)

$$CH_3-C_6H_4-H + C_6H_5N_2^{\oplus} \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}/H_2O} CH_3-C_6H_4-C_6H_5 \text{ (А)} + CH_3-C_6H_4-C_6H_5 \text{ (Б)} + CH_3-C_6H_4-C_6H_5$$

22. Напишите реакции синтеза *п*-трифенила, взяв бензол в качестве единственного органического исходного продукта и пользуясь сведениями, которые вы получите, решив задачу 20.

$$C_6H_5-C_6H_4-C_6H_5$$

п-трифенил

23. Нарисуйте структурные формулы соединений **А**, **Б**, **В** и **Г**. Напишите механизм реакций образования **А**, **Б** и **В**.

$$C_6H_5C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow Cl\end{matrix} + C_6H_6 \xrightarrow[CS_2]{AlCl_3} \text{А } (C_{13}H_{10}O) \xrightarrow{C_6H_5MgCl} \xrightarrow{H_2O} \text{Б } (C_{19}H_{16}O)$$

$$\text{Б} + \text{анилин} \xrightarrow[\text{б) } H_2O]{\text{а) } HCl} \text{В } (C_{25}H_{21}N) \xrightarrow[H_3PO_2]{NaNO_2} \text{Г } (C_{25}H_{20})$$

24. При взаимодействии ароматических солей диазония с роданистой медью $Cu_2(SCN)_2$ образуются арилтиоцианаты Ar—SCN, а не арилизотиоцианаты Ar—NCS. Нарисуйте резонансные структуры тиоцианат-аниона и обоих возможных продуктов реакции. а) Объясните образование арилтиоцианатов, исходя из того, что реакция идет по ионному, а не свободнорадикальному механизму. б) Какой продукт образуется в результате полного гидролиза C_6H_5—SCN в разбавленной кислоте?

25. При реакции *о*-фторбромбензола с магнием в присутствии 1,3-бутадиена получается соединение **А**, которое взаимодействует с Br_2/CCl_4, давая Б ($C_{10}H_{10}Br_2$). Если кипятить **А** в щелочном растворе $KMnO_4$, возникает дикарбоновая кислота В ($C_8H_6O_4$). Объясните образование **А** и нарисуйте структурные формулы соединений **А**, **Б** и **В**.

26. Хлористый фенилдиазоний быстро сочетается с N,N-диметиланилином, но не реагирует с N,N-2,6-тетраметиланилином. Почему?

27. Если кипятить в хлороформе диазониевую соль антраниловой кислоты с 1 экв. иода, образуется *о*-дииодбензол с выходом 65%. Напишите механизм реакции.

$$C_6H_4(COOH)(NH_2)$$

антраниловая кислота

28. Хлористый фенилдиазоний реагирует с 2,4-пентандионом, давая фенилгидразон А ($C_{11}H_{12}O_2N_2$). Этот фенилгидразон является продуктом перегруппировки азосоединения. Нарисуйте структурную формулу соединения **А** и объясните его образование.

29. Ниже даны формулы двух азокрасителей, которые применяются в качестве рН-индикаторов. Каждое из них можно синтезировать двумя путями. Какими? Рассмотрите практические преимущества каждого из подходов.

$$O_2N-C_6H_4-N{=}N-C_{10}H_6-OH$$

паракрасный

$$Na^{\oplus}\overset{\ominus}{O}_3S-C_6H_4-N{=}N-C_6H_4-N(CH_3)_2$$

метиловый оранжевый

30. Как показали исследования влияния рН на скорость азосочетания солей диазония с а) фенолами и б) аминами, фенолы лучше реагируют в слабощелочных растворах, а амины — в слабокислых. Чем объясняется это различие?

31. Хлористый фенилдиазоний сочетается с фенолом, но не с анизолом, хотя хлористый 2,4-динитрофенилдиазоний реагирует с анизолом. Объясните это различие.

32. Напишите механизмы следующих реакций:

а) п-хлорфенил–$(CH_2)_3NHCH_3$ $\xrightarrow{NH_2^{\ominus}}$ N-метил-тетрагидрохинолин (цикл: бензольное кольцо, $C(H_2)$, CH_2, CH_2, N–CH_3)

б) бензотиадиазол-S,S-диоксид $\xrightarrow{\text{нагревание}}$ дифенилен $+ 2N_2 + 2SO_2$

в) $[C_6H_5{-}N{\equiv}{}^{15}N]^{\oplus} \longrightarrow [C_6H_5{-}{}^{15}N{\equiv}N]^{\oplus}$

г) $2\; o\text{-}(CO_2H)C_6H_4{-}N_2^{\oplus} + 2Cu(I) \xrightarrow{NH_3}$ дифеновая кислота $+ 2Cu(II) + 2N_2$

д) $C_6H_5N_2^{\oplus}\, BF_4^{\ominus} + C_6H_5Br \xrightarrow[\text{нагревание}]{C_6H_5Br\ (\text{раств.})} C_6H_5{-}\overset{\oplus}{Br}{-}C_6H_5\; BF_4^{\ominus}$ (следы)

е) $C_6H_5{-}N_2^{\oplus} + N_3^{\ominus} \longrightarrow C_6H_5{-}N_3 + N_2$ (азид-ион; фенилазид)

33. При дезаминировании солей фенилдиазония в этаноле образуется также небольшое количество фенетола $C_6H_5OC_2H_5$. Объясните механизм его образования.

23. ФЕНОЛЫ И ХИНОНЫ

23.1. ВВЕДЕНИЕ

Ароматические кислородсодержащие соединения можно разделить на два основных класса: **фенолы** (Ar—OH) и простые **ароматические эфиры** (Ar—OR). Химия фенолов представляет значительно больший практический интерес, поэтому именно на них мы и сосредоточим свое внимание. Фенолы легко окисляются до циклических ненасыщенных дикетонов, известных под названием **хинонов**; вот почему они также будут рассмотрены в данной главе. Однако прежде всего мы коротко остановимся на той роли, которую играют эти соединения; только тогда станет ясно, для чего вообще мы их изучаем. В конце главы мы кратко обсудим биологические окислительно-восстановительные реакции, что позволит нам взглянуть на химию хинонов под еще более интересным углом зрения.

Фенолы играют важную роль в химической промышленности, поскольку наряду с другими веществами они применяются в качестве основных исходных веществ для получения пластических масс. Дезинфицирующая жидкость «лизол» содержит *о-фенилфенол* и *2-бензил-4-хлорфенол*, которые обладают бактерицидным действием. Даже простейший фенол — *фенол* — является сильным дезинфицирующим средством; под названием *карболовой кислоты* его используют в зубоврачебных кабинетах и других медицинских учреждениях. Студенты, изучающие микробиологию, должны знать, что антимикробную активность различных соединений сравнивают с активностью фенола при помощи так называемого «фенольного коэффициента».

C_6H_5—OH — фенол

o-C_6H_5—C_6H_4—OH — *о*-фенилфенол

Cl—C_6H_3($CH_2C_6H_5$)—OH — 2-бензил-4-хлорфенол

Для того чтобы предохранить древесину от гниения, ее пропитывают *креозотом* — фракцией каменноугольной смолы *, богатой фенолом, а также *о*-, *м*- и *п*-крезолами; с этой целью применяется также пентахлорфенол («пентахлор»).

о-крезол	*м*-крезол	*п*-крезол
(т. пл. 30° С, т. кип. 192° С)	(т. пл. 11° С, т. кип. 203° С)	(т. пл. 35° С, т. кип. 202° С)

* Большая часть находящихся в каменном угле кислородных соединений представляет собой фенолы и ароматические простые эфиры.

Cl Cl Cl—C₆—OH Cl Cl

пентахлорфенол
(т. пл. 190° С,
т. кип. 310° С)

Фенольные соединения встречаются в различных растениях, например в *Larrea mexicana* — вечнозеленом кустарнике с резким запахом, произрастающем на севере Мексики и в юго-западных районах США. Токсические начала ядоносного сумаха и дуба также имеют фенольную природу. Это согласуется с тем фактом, что фенолы обладают прижигающим действием и способны вызывать серьезные повреждения кожи, слизистой оболочки и ряда мембран.

Одним из наиболее интересных природных производных фенола является мескалин, способный вызывать галлюцинации.

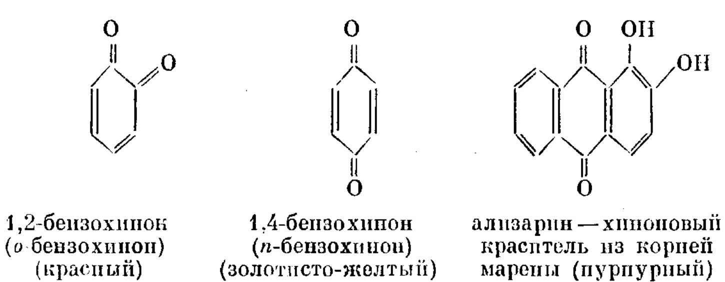
$CH_2CH_2NH_2$

CH_3O OCH_3

OCH_3

мескалин

Хиноны и родственные им соединения находят основное промышленное применение в качестве красителей. Цвет этих красителей обусловлен π-электронной системой сопряженных связей: чем больше сопряжение, тем ярче цвет. Даже самый простой устойчивый хинон — *n*-бензохинон — имеет окраску. Кроме того, многие хиноны флуоресцируют при возбуждении ультрафиолетовым светом, что позволяет использовать их в качестве «светящихся» пигментов в так называемом «черном свете». Хиноны и близкие к ним соединения также играют важную роль в функционировании клеток.



1,2-бензохинон (*о*-бензохинон) (красный) | 1,4-бензохинон (*n*-бензохинон) (золотисто-желтый) | ализарин — хиноновый краситель из корней марены (пурпурный)

Фенолы

23.2. СВОЙСТВА ФЕНОЛОВ

КИСЛОТНОСТЬ. Как показывает само название *«карболовая кислота»*, фенолы отличаются кислотными свойствами. Легкость, с которой фенол теряет протон, объясняется делокализацией отрицательного заряда в образующемся феноксид-анионе.

$B:\curvearrowright H-\ddot{O}-C_6H_5 \rightleftarrows \overset{\oplus}{B}H + :\ddot{O}^{\ominus}-C_6H_5$

феноксид-ион

делокализация заряда в феноксид-анионе

Спирты, которые не способны давать анионы, стабилизированные резонансом, обладают менее ярко выраженными кислотными свойствами по сравнению с фенолами (pK_a фенолов около 10, pK_a метанола равно 18). Различная кислотность карбоновых кислот (pK_a бензойной кислоты 4,2),

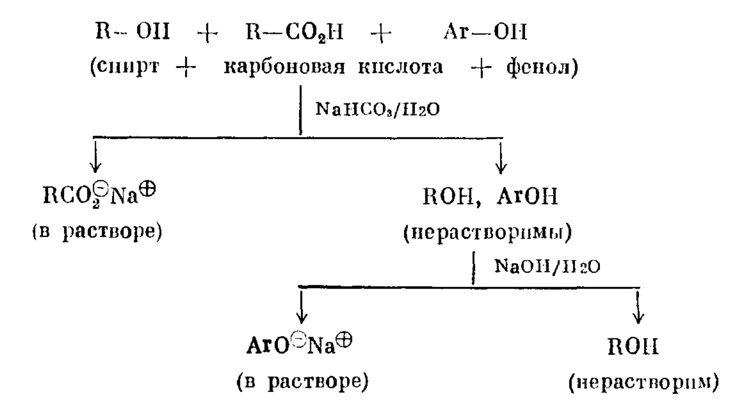


Рис. 23-1. Разделение спирта, карбоновой кислоты и фенола.

Схема основана на различной кислотности этих соединений. Если исходные органические вещества растворимы в воде, то эта схема не применима. В этой схеме бикарбонат натрия ($NaHCO_3$) — самое слабое основание. Поэтому оно реагирует с самой сильной кислотой (RCO_2H). Гидроксид натрия — самое сильное основание, способное превратить фенол (ArOH) в его соль, но не способное превратить спирт (ROH) в его соль ($RO^{\ominus}\ Na^{\oplus}$).

с одной стороны, и фенолов и спиртов — с другой, позволяет распознавать их и отделять друг от друга. На рис. 23-1 представлен один из способов разделения смеси спирта, карбоновой кислоты и фенола.

Будучи весьма слабыми кислотами, спирты одинаково растворяются или не растворяются в воде и в водном растворе едкого натра. И фенолы, и карбоновые кислоты растворимы в водном растворе этой щелочи, но только карбоновые кислоты образуют соли с водным бикарбонатом натрия, при добавлении которого к смеси нерастворимых в воде фенола и карбоновой кислоты растворяется только эта кислота, но не фенол.

$$ArOH + NaHCO_3 \leftrightharpoons ArO^{\ominus}Na^{\oplus} + H_2CO_3$$

$$ArCO_2H + NaHCO_3 \rightleftharpoons ArCO_2^{\ominus}Na^{\oplus} + H_2CO_3$$

Этот метод разделения не применим к низкомолекулярным спиртам и карбоновым кислотам, так как все они растворимы в воде.

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Простые фенолы представляют собой либо жидкости, либо твердые вещества с низкой температурой плавления. Фенол (т. пл. 43 °C) быстро плавится при контакте с водой, так как при этом его температура плавления понижается.

Повышенная растворимость фенолов в воде зависит от ряда факторов, в том числе от легкости образования водородных связей.

Более высокая температура кипения фенола (182 °C) по сравнению с температурой кипения циклогексанола (161 °C) также объясняется тем, что в феноле водородные связи прочнее.

---

1. Предложите способ разделения компонентов следующих смесей:

а) гексан, уксусная кислота, циклогексанол;
б) гексан, *п*-хлорбензойная кислота, фенол;
в) гексан, *п*-хлорбензойная кислота, уксусная кислота;
г) 2-гептанол, *п*-хлорбензойная кислота, 3-октилфенол.

23.3. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕНОЛОВ

Как и в случае других классов соединений, реакции, применяющиеся для промышленного синтеза фенолов, не используются в лаборатории, и наоборот.

ПРОМЫШЛЕННЫЙ СИНТЕЗ. В промышленных условиях фенолы синтезируют обычно одним из двух методов. Первый состоит в замещении хлора или сульфогруппы в ароматическом кольце гидроксид-ионом. Ниже приведены два метода получения фенола исходя из бензола:

$C_6H_6 \xrightarrow{\text{конц. } H_2SO_4} C_6H_5SO_3H \xrightarrow[\text{плавление}]{NaOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_6H_5OH$

$C_6H_6 \xrightarrow[Fe]{Cl_2} C_6H_5Cl \xrightarrow[300^{\circ}\,C,\ 200\ ат]{8\%\text{-ный водн. } NaOH} C_6H_5OH$ „Дау"-процесс

На замещении сульфогруппы был основан процесс, применявшийся в промышленности в начале этого века; замещение хлора впервые было предложено в 1928 г. фирмой Dow Chemical, откуда этот метод и получил название «*Дау»-процесса*. Интерес к промышленному производству фенола был обусловлен взрывчатыми свойствами пикриновой кислоты (2,4,6-тринитрофенола) и ее аммониевой соли, пикрата аммония. По своей взрывной силе эта соль не уступает тротилу (тринитротолуолу) и применялась в бронебойных снарядах.

$2,4,6\text{-}(O_2N)_3C_6H_2OH + NH_3 \longrightarrow 2,4,6\text{-}(O_2N)_3C_6H_2O^{\ominus}\ \overset{\oplus}{N}H_4$

пикриновая кислота — пикрат аммония

Второй, более современный метод промышленного получения фенола заключается в окислении кумола кислородом воздуха и разложении образующегося гидропероксида кумола при нагревании с кислотой. Основное достоинство этого способа состоит в том, что он дает не только фенол, но и другой важный промышленный продукт — ацетон.

$$C_6H_6 + CH_2{=}CH{-}CH_3 \xrightarrow{H_3PO_4} C_6H_5{-}CH(CH_3)_2 \text{ (кумол)} \xrightarrow[\text{катализатор}]{O_2}$$

$$\rightarrow C_6H_5{-}C(CH_3)_2{-}O{-}OH \text{ (гидропероксид кумола)} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_6H_5OH + (CH_3)_2C{=}O$$

---

2. Напишите механизм катализируемого кислотой превращения гидропероксида кумола в фенол и ацетон.

СИНТЕЗ В ЛАБОРАТОРИИ. Существует несколько методов получения фенолов в лабораторных условиях. Их можно синтезировать с довольно хорошим выходом при плавлении ароматических сульфокислот со смесью едкого натра и едкого кали (реакция «щелочного плавления») при температуре 300 °С с последующим добавлением кислоты. Плавлением β-нафталинсульфокислоты с едким натром синтезируют обычно β-нафтол, хотя этот способ малопригоден для лабораторного получения самого фенола.

Общая схема реакции:

$$Ar{-}SO_3H \xrightarrow[\text{нагревание}]{NaOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} Ar{-}OH$$

Примеры:

$$CH_3{-}C_6H_4{-}SO_3H \xrightarrow[300^\circ C]{NaOH/KOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} CH_3{-}C_6H_4{-}OH \quad (65\%)$$

$$C_{10}H_8 + H_2SO_4 \xrightarrow{150^\circ C} C_{10}H_7{-}SO_3H \xrightarrow[\text{плавление}]{NaOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_{10}H_7{-}OH \text{ (β-нафтол)}$$

Хотя простые арилгалогениды почти не реагируют с водными растворами щелочей, они подвергаются гидролизу до соответствующих фенолов в относительно мягких условиях, если содержат электроноогттягивающие группы в *орто-* и (или) *пара*-положении по отношению к галогену. Эти реакции протекают через *присоединение* гидроксид-иона к бензольному кольцу с образованием аниона, который, отщепляя галогенид-ион, превращается

в конечный продукт — фенол (см. обсуждение нуклеофильного замещения в ароматическом ряду в т. 1, разд. 3.7).

$$O_2N-C_6H_4-Cl \xrightarrow[160°C]{\text{15\%-ный водн. NaOH}} \left[O_2N-C_6H_4^{\ominus}(Cl)(OH)\right] \xrightarrow{-Cl^{\ominus}} O_2N-C_6H_4-OH$$

анион (не выделяется)

В общем случае арилгалогениды превращаются в фенолы через магнийорганические соединения, а не в результате гидролиза. Сначала на реактив Гриньяра действуют метиловым эфиром борной кислоты $[B(OCH_3)_3]$, а затем окисляют полученную арилборную кислоту разбавленным пероксидом водорода до фенола.

Общая схема реакции:

$$ArMgX \xrightarrow[-80°C]{(CH_3O)_3B} ArB(OCH_3)_2 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} ArB(OH)_2 \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{H_2O_2} ArOH$$

Примеры:

$$ClMg-C_6H_5 \xrightarrow[-80°C]{(CH_3O)_3B} (CH_3O)_2B-C_6H_5 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow (HO)_2B-C_6H_5 \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{\text{15\%-ный } H_2O_2} HO-C_6H_5 \quad (70\%)$$

фенилборная кислота

$$\text{6-}CH_3O\text{-2-}BrC_{10}H_6 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{Mg} \xrightarrow[-80°C]{(CH_3O)_3B} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{\text{15\%-ный } H_2O_2} \text{6-}CH_3O\text{-2-}HOC_{10}H_6 \quad (80\%)$$

---

3. Представленные ниже соединения превращали в фенолы путем вышеописанной последовательности реакций (реактив Гриньяра — метиловый эфир борной кислоты). В каких случаях выход фенола будет низким и почему?

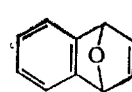
а) n-$CH_3C_6H_4Br$ б) n-BrC_6H_4Cl в) n-NCC_6H_4Br г) $м$-$H_2NC_6H_4Br$ д) n-$CH_3OC(O)C_6H_4Br$

В разд. 22.3 мы уже останавливались на другом общем методе синтеза фенолов — разложении солей диазония в водном растворе.

$$Ar-N_2^{\oplus}X^{\ominus} \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2O} Ar-OH + N_2 + HX$$

---

4. а) Соединение, формула которого приведена ниже, можно получить в результате реакции Дильса — Альдера. Какие диен и диенофил необходимы для получения этого вещества?



б) Каков механизм следующей, катализируемой кислотами реакции?

$$\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$ (1-нафтол)

23.4. РЕАКЦИИ ФЕНОЛОВ

Реакции фенолов можно подразделить на три группы на основании участия в них связей O—H, C—O или ароматического кольца. Поскольку разрыв фенольной связи C—O встречается очень редко, мы сосредоточим внимание на гидроксильной группе и ароматическом кольце.

РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ. Подобно карбоновым кислотам, фенолы обладают достаточно выраженными кислотными свойствами для того, чтобы реагировать с диазоалканами *. В отличие от карбоновых кислот, которые образуют при этом сложные эфиры, фенолы дают простые арилалкиловые эфиры. Ввиду важности метиловых эфиров диазометан применяется чаще других диазоалканов.

Общая схема реакции:

$$\mathrm{ArOH} \xrightarrow[\text{эфир}]{CH_2N_2} \mathrm{ArOCH_3}$$

Пример:

$$\beta\text{-нафтол (OH)} + CH_2N_2 \xrightarrow[-N_2]{\text{эфир}} \beta\text{-метоксинафталин (OCH}_3\text{)} \quad (> 85\%)$$

β-нафтол β-метоксинафталин

Простые эфиры фенолов получают обычно при помощи синтеза Вильямсона. Таким способом синтезируют, например, 2,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту — гербицид, известный под названием 2,4-Д. Использование фенолята вместо фенола указывает на *сходство между спиртами и фенолами, которые отличаются меньшей нуклеофильностью, чем их анионы.*

$$\text{Cl—C}_6\text{H}_3\text{(Cl)—OH} \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \text{Cl—C}_6\text{H}_3\text{(Cl)—}\overset{\ominus}{O}Na^{\oplus} \xrightarrow[\text{б) } H_3O^{\oplus}]{\text{а) } ClCH_2CO_2^{\ominus}Na^{\oplus}}$$

$$\longrightarrow \text{Cl—C}_6\text{H}_3\text{(Cl)—O—CH}_2\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{—OH}$$

2,4-Д

5. Осуществите синтез следующего соединения исходя из 2,4-дихлорфенола:

$$\text{Cl—C}_6\text{H}_3\text{(Cl)—O—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{—CH}_3$$

* Спирты могут быть этерифицированы диазоалканами только в присутствии трифторида бора или других кислот Льюиса.

Реакция Вильямсона представляет собой взаимодействие алкоксид-иона с алкилирующим агентом (например, алкилгалогенидом). Поскольку атом кислорода алкоксид-иона при этом алкилируется, то реакции такого типа называют «О-алкилированием».

$$R{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}{:}^{\ominus} + R'{-}X \longrightarrow R{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}{-}R' + X^{\ominus}$$ **О-алкилирование**

Взаимодействие феноксид-иона с алкилирующим агентом с образованием алкилароматического эфира также является О-алкилированием.

$$C_6H_5{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}{:}^{\ominus} + R{-}X \xrightarrow{-X^{\ominus}} C_6H_5{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}{-}R$$ **О-алкилирование**

Феноксид-ион стабилизирован резонансом и имеет частичные отрицательные заряды на трех атомах углерода бензольного кольца.

Несмотря на наличие отрицательных зарядов в кольце, алкилирование кольца не происходит по следующим причинам. Во-первых, алкилирование по кислороду протекает быстрее, чем по углероду. Во-вторых, в результате алкилирования по кислороду образуется устойчивый эфир, и реакция дальше уже не идет. Общая схема, иллюстрирующая преимущества О-алкилирования по сравнению с С-алкилированием, показана ниже.

HO—C₆H₄ $\xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}}$ [⊖O—C₆H₅ ↔ O=C₆H₅⊖]

RX, быстро → R—O—C₆H₅ (О-алкилирование)

RX; медленно, С-алкилирование → 2-R-циклогексадиенон=O + 4-H,4-R-циклогексадиенон=O ⇄ 2-R-C₆H₄—OH + R—C₆H₄—OH

В отличие от простых О-алкилированных фенолов *аллилфениловые эфиры при высокой температуре неустойчивы.*

C₆H₅—O—алкил	C₆H₅—O—C—C=C—
устойчивы при высоких температурах	неустойчивы при высоких температурах

При высоких температурах простые аллилариловые эфиры изомеризуются с образованием замещенных в кольце фенолов. Например, аллилфениловый эфир изомеризуется при 200 °C в *о*-аллилфенол:

$$C_6H_5{-}O^{\ominus} \xrightarrow[S_N2]{BrCH_2CH=CH_2} C_6H_5{-}O{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{200^\circ C} o\text{-}(CH_2CH{=}CH_2)C_6H_4{-}OH$$

аллилфениловый эфир

о-аллилфенол

В тех же условиях *н*-пропилфениловый эфир устойчив.

$$C_6H_5{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \xrightarrow{200^\circ C} \text{реакция не идет}$$

Эта изомеризация аллилфениловых эфиров, известная под названием **перегруппировка Кляйзена**, осуществляется через циклическое переходное состояние, которое, как показано ниже, приводит к равновесию между О- и С-алкилированными фенолами. Поскольку в результате перегруппировки получается продукт С-алкилирования, говорят, что в ряду фенолов С-алкилирование термодинамически выгоднее, чем О-алкилирование.

переходное состояние (*m*-образующиеся связи, *b*-разрывающиеся связи)

$$\rightarrow \text{6-аллилциклогекса-2,4-диенон } (CH_2{-}CH{=}CH_2,\ H) \rightleftarrows o\text{-}(CH_2{-}CH{=}CH_2)C_6H_4OH$$

---

6. Какие продукты образуются из следующих соединений в результате перегруппировки Кляйзена?

а) $O{-}CH_2{-}CH{=}CH_2$ (бензольное кольцо с D в обоих *орто*-положениях)

б) $O{-}CH_2{-}CH{=}CD_2$ (бензольное кольцо с H в *орто*-положениях)

в) $O{-}CH_2{-}CD{=}CH_2$ (кольцо с H в *орто*-положениях)

г) $O{-}CD_2{-}CH{=}CH_2$ (бензольное кольцо с H в *орто*-положениях)

7. Опишите эксперимент, который может доказать, что перегруппировка Кляйзена не идет так, как это показано ниже.

$$C_6H_5OCH_2CH{=}CH_2 \rightleftarrows C_6H_5O^{\ominus} + \overset{\oplus}{C}H_2{-}CH{=}CH_2 \rightarrow \text{2-(}CH_2{-}CH{=}CH_2\text{)-2-H-циклогексадиенон} \rightarrow \text{и т. д.}$$

Помимо образования простых эфиров, фенолы и феноляты способны выступать в качестве нуклеофилов во многих других реакциях. Так, например, фенолы взаимодействуют с ангидридами кислот, давая сложные эфиры фенолов (типичная реакция присоединения — элиминирования), и с изоцианатами (RNCO), образуя уретаны типа RNHC(O)OAr (характерная реакция присоединения). Уретаны отличаются высокими температурами плавления и поэтому используются для идентификации фенолов.

$$C_6H_5{-}OH \xrightarrow{CH_3{-}C(=O){-}O{-}C(=O){-}CH_3} C_6H_5{-}O{-}C(=O){-}CH_3 + CH_3CO_2H$$

фениловый эфир

$$C_6H_5{-}OH \xrightarrow{O_2N{-}C_6H_4{-}N{=}C{=}O} O_2N{-}C_6H_4{-}NH{-}C(=O){-}O{-}C_6H_5$$

уретан

---

8. Предложите механизмы следующих реакций:

а) $C_6H_5\overset{\ominus}{O}\ Na^{\oplus} + R{-}C(=O){-}Cl \longrightarrow R{-}C(=O){-}OC_6H_5 + NaCl$

б) $C_6H_5OH + R{-}C(=O){-}O{-}C(=O){-}R \xrightarrow{\text{эфир}} R{-}C(=O){-}OC_6H_5 + R{-}C(=O){-}OH$

в) $C_6H_5OH + CH_2{=}C{=}O \xrightarrow{\text{эфир}} CH_3{-}C(=O){-}OC_6H_5$

г) $C_6H_5OH + ArN{=}C{=}O \xrightarrow{\text{эфир}} ArNH{-}C(=O){-}OC_6H_5$

9. *п*-Метиланизол реагирует с избытком бромистоводородной кислоты (HBr/H_2O) с образованием *п*-крезола и метилбромида. а) Напишите механизм расщепления этого простого эфира. б) Объясните, почему в результате этой реакции не образуется *п*-бромтолуол

$$CH_3{-}C_6H_4{-}O{-}CH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{HBr/H_2O} CH_3{-}C_6H_4{-}OH + CH_3Br$$

п-метиланизол, *п*-крезол, метилбромид

ВОССТАНОВЛЕНИЕ. Каталитическое гидрирование приводит к восстановлению ароматического кольца, в результате чего из фенолов образуются циклоалканолы. Например, фенол восстанавливается в циклогексанол под действием водорода в присутствии никелевого катализатора.

Общая схема реакции:

$$Ar{-}OH \xrightarrow[\text{атализатор}]{H_2} \text{циклоалкил}{-}OH$$

Пример:

$$C_6H_5{-}OH \xrightarrow[\text{нагревание, давление}]{H_2/Ni} H_2C\begin{matrix}CH_2{-}CH_2\\CH_2{-}CH_2\end{matrix}C(H)OH$$

фенол, циклогексанол

ОКИСЛЕНИЕ. Под действием хромовой кислоты фенолы окисляются в хиноны. Фенол, например, превращается в *n*-бензохинон:

OH → (CrO_3, $H_3O^{\oplus}$) → O, O

фенол

n-бензохинон

---

10. Две основные стадии окисления фенолов хромовой кислотой показаны ниже. Напишите механизмы каждой из этих стадий.

а) $O{-}CrO_3H$ + H_2O → O, H, $\overset{\oplus}{O}H_2$ + $CrO_3H^{\ominus}$

б) O, H, OH ⇄ ($H_3O^{\oplus}$) OH, OH

В ряде случаев процесс окисления фенола оказывается весьма сложным, протекающим с образованием радикалов. В этих случаях первой стадией является образование стабилизированного резонансом феноксильного радикала.

OH → ([O], $-e^{\ominus}$, $-H^{\oplus}$) [:Ȯ: ↔ O ↔ O ↔ O]

феноксильный радикал

Дальнейшие реакции образовавшегося радикала зависят от природы заместителей в кольце. Например, объемистые заместители в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к кислороду стабилизируют радикал, находящийся в бензольном растворе. Так, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол в бензольном растворе образует устойчивый радикал, окрашенный в синий цвет. Окислителем в этой реакции является диоксид свинца (PbO_2).

OH, $(CH_3)_3C$, $C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$ → (PbO_2, бензол) :Ȯ:, $(CH_3)_3C$, $C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$

устойчивый радикал синего цвета

Если *пара*-положение не блокировано объемистой группой, может произойти димеризация радикалов по *пара*-положению.

Другой путь превращения менее пространственно затрудненных феноксильных радикалов — *диспропорционирование*. В этом процессе два радикала реагируют таким образом, что один из них окисляется, а другой — восстанавливается, например:

---

11. Определите в написанной выше реакции диспропорционирования, какой продукт соответствует восстановлению феноксильного радикала и какой — окислению феноксильного радикала.

Углеродный скелет многих природных соединений образуется, по-видимому, в результате окислительного свободнорадикального сочетания фенолов. Примером может служить алкалоид морфин.

морфин

В настоящее время биосинтез морфина изучен. Для того чтобы продемонстрировать, как сочетание фенолов осуществляется в биосинтезе морфина, ниже приводится стадия окислительного сочетания. Обратите внимание на то, что сочетание проходит по *орто*-положению одного фенола и по

пара-положению другого. Соединение, претерпевающее сочетание, называется ретикуленом.

ретикулен → [O] → салутаридин → морфин

(сочетание происходит здесь)

РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКОГО ЯДРА. Гидроксильная группа является источником электронов для ароматического ядра фенолов, которые в результате этого легко вступают в реакции электрофильного ароматического замещения. Все процессы, рассматриваемые в настоящем разделе, обусловлены высокой электронной плотностью.

Начнем с рассмотрения реакций, которые мы изучали в т. 1, гл. 16.

А. Галогенирование. Простым примером электрофильного ароматического замещения в ряду фенолов является реакция галогенирования. Обычно фенолы и их простые эфиры настолько реакционноспособны, что для проведения реакции галогенирования не требуются катализаторы (типа $AlCl_3$). Тщательно подбирая условия реакции, можно ввести один, два или три атома галогена.

$$C_6H_5OH + Br_2 \xrightarrow[-HBr]{CCl_4} \textit{п}\text{-}BrC_6H_4OH \gg \textit{о}\text{-}BrC_6H_4OH$$

$$C_6H_5OH + 2Br_2 \xrightarrow[30^\circ C]{HBr} 2,4\text{-}Br_2C_6H_3OH \quad (80\%)$$

$$C_6H_5OCH_3 + Br_2 \xrightarrow[25^\circ C]{CH_3CO_2H} \textit{п}\text{-}BrC_6H_4OCH_3 \quad (85\%)$$

12. Напишите механизм реакции фенола с бромом с образованием *п*-бромфенола.

При бромировании фенола бромной водой быстро образуется 2,4,6-трибромфенол:

$$C_6H_5OH + 3Br_2 \xrightarrow{H_2O} 2,4,6\text{-}Br_3C_6H_2OH$$

Избытком бромной воды это соединение бромируется дальше в 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенон:

$$2,4,6\text{-}Br_3C_6H_2OH + Br_2 \xrightarrow{H_2O} 2,4,4,6\text{-}Br_4C_6H_2O$$

не растворим в воде

Отдельные стадии этой реакции показаны ниже. Обратите внимание на то, что реакционноспособным субстратом является анион фенола. Он гораздо более реакционноспособен по отношению к электрофилу, чем сам фенол. (Другими словами, анион фенола — более сильный нуклеофил, чем сам фенол.)

1. $C_6H_5OH + H_2O \rightleftharpoons C_6H_5O^{\ominus} + H_3O^{\oplus}$

фенолят-ион (феноксид-ион)

2. $-Br^{\ominus}$; $-H^{\oplus}$

3. $-Br^{\ominus}$; $-H^{\oplus}$

4. $-Br^{\ominus}$

5. $-H^{\oplus}$

Бромирование фенола бромной водой трудно контролировать, и оно в конце концов приводит к 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенону. Это происходит потому, что при введении каждого атома брома продукт становится все более кислым. Возрастающая кислотность приводит к тому, что продукт данной степени бромирования быстро превращается в анион и подвергается дальнейшему бромированию.

---

13. Почему *п*-бромфенол является более сильной кислотой, чем сам фенол?

14. Первое промежуточное соединение, образующееся при бромировании фенола, написано в виде кетона. а) Какова структурная формула соответствующего ему енола? б) Почему нет необходимости включать формулу енола в стадию 2 механизма, описанного в тексте?

15. Чем бромирование фенола (в водной системе) напоминает галоформную реакцию (разд. 18.3)?

Б. Нитрование. Фенол при обработке разбавленной азотной кислотой при комнатной температуре превращается в смесь *о*- и *п*-нитрофенолов.

$$C_6H_5OH \xrightarrow[25\ C]{HNO_3/H_2O} o\text{-}O_2NC_6H_4OH + p\text{-}O_2NC_6H_4OH$$

о-Нитрофенол легко отделяется от *п*-нитрофенола перегонкой с паром. При конденсации пара *о*-нитрофенол отделяется от воды в дистилляте, и он практически не содержит *пара*-изомера. *о*-Нитрофенол обладает большей летучестью по сравнению с *пара*-изомером, потому что в отличие от *пара*-изомера он образует внутримолекулярную водородную связь. *п*-Нитрофенол взаимодействует с водой с образованием водородных связей, и это понижает его летучесть.

внутримолекулярная водородная связь (более летучий)

межмолекулярные водородные связи (менее летучий)

В. Сульфирование. Фенол сульфируется при комнатной температуре с образованием приблизительно равных количеств *орто*- и *пара*-продуктов:

$$C_6H_5OH \xrightarrow[20^\circ\ C]{\text{конц. } H_2SO_4} o\text{-}HO_3SC_6H_4OH\ (\sim 50\%) + p\text{-}HO_3SC_6H_4OH\ (\sim 50\%)$$

Если реакцию проводят при более высоких температурах, то в реакционной смеси преобладает *пара*-изомер. Это отражает «соотношение кинетического и термодинамического контроля» (т. 1, разд. 16.9).

$$C_6H_5OH \xrightarrow[100^\circ C]{\text{конц. } H_2SO_4} o\text{-}HOC_6H_4SO_3H\ (\sim 10\%) + p\text{-}HOC_6H_4SO_3H\ (\sim 90\%)$$

При низких температурах (20 °C) *орто*- и *пара*-продукты образуются со сравнимыми скоростями. Однако эта реакция обратима, и при температурах порядка 100 °C становится существенной обратная реакция. Поскольку *пара*-изомер более устойчив, равновесие при 100 °C приводит к большему количеству *пара*-продукта.

Г. Ацилирование по Фриделю — Крафтсу. Фенолы взаимодействуют с хлоридом алюминия. Из-за этой реакции и ряда других осложняющих факторов ацилирование фенолов по Фриделю — Крафтсу практически не применяют

$$C_6H_5OH + AlCl_3 \rightarrow C_6H_5O{-}AlCl_2 + HCl$$

Чтобы избежать этих осложнений, фенол превращают в метиловый эфир, который используют как субстрат для ацилирования (т. 1, разд. 16.4).

А. $$C_6H_5{-}OH \xrightarrow{NaH} \xrightarrow{CH_3I} C_6H_5{-}OCH_3$$

Б. $$C_6H_5OCH_3\ (\text{анизол}) + \text{янтарный ангидрид} \xrightarrow[C_6H_5NO_2,\ 0^\circ C]{AlCl_3} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

$$\rightarrow CH_3{-}O{-}C_6H_4{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_2{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OH$$

β-(*п*-метоксибензоил)пропионовая кислота

Метоксигруппу можно обратно превратить в оксигруппу ($Ar{-}OCH_3 \rightarrow Ar{-}OH$) реакцией с иодистоводородной кислотой:

$$Ar{-}OCH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{HI} ArOH + CH_3I$$

Эта реакция аналогична другим случаям расщепления метиловых эфиров иодистоводородной кислотой (разд. 11.4, т. 1).

Одной из интересных реакций ацилирования по Фриделю — Крафтсу является взаимодействие фенола с фталевым ангидридом при катализе серной кислотой. В результате этой реакции получается фенолфталеин.

$$2\ C_6H_5OH + C_6H_4(CO)_2O \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2SO_4} \text{фенолфталеин}$$

фенолфталеин

Фенолфталеин — действующее начало некоторых слабительных средств (например, пургена). Кроме того, он широко используется как кислотно-основной индикатор.

Фенолфталеин — бесцветное соединение. Однако в щелочных растворах ($pH > 9$) оба протона гидроксильных групп отщепляются. Образующийся дианион окрашен в интенсивно красный цвет. При pH ниже 8,5 дианион протонируется и превращается в бесцветную форму.

$$\underset{\text{бесцветный}}{\text{фенолфталеин}} \underset{H^{\oplus}}{\overset{2OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{красный (розовый в разбавленном растворе)}}{\text{дианион}}$$

бесцветный

красный (розовый в разбавленном растворе)

Окраска фенолфталеина в щелочных растворах объясняется сильной делокализацией π-электронов, которая показана ниже.

Система, дающая окраску:

$$O{=}C_6H_4{=}C(R){-}C_6H_4{-}O^{\ominus} \longleftrightarrow {}^{\ominus}O{-}C_6H_4{-}C(R){=}C_6H_4{=}O$$

Резонанс в фенолфталеине:

$$CO_2^{\ominus} \qquad \longleftrightarrow \qquad CO_2^{\ominus}$$

16. Напишите механизм превращения бесцветного фенолфталеина в его красный дианион под действием основания.

Д. Азосочетание. Фенолы, а особенно феноксид-ионы взаимодействуют с солями диазония с образованием арилазофенолов.

Общая схема реакции:

$$Ar-N_2^{\oplus} + C_6H_5-OH \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O} Ar-N{=}N-C_6H_4-OH$$

арилазофенол

Пример:

$$^{\ominus}O_3S-C_6H_4-N_2^{\oplus} + \text{резорцин} \rightarrow \text{резорциновый желтый}$$

резорцин резорциновый желтый

Арилазофенолы применяют как красители. Например, резорциновым желтым окрашивают шелк. Он используется также как pH-индикатор: окраска изменяется от желтой (pH 11) до оранжево-коричневой (pH 13).

---

17. Напишите механизм синтеза резорцинового желтого, приведенного в разд. 22.3.

18. Реакция азосочетания с фенолами чувствительна к pH. Скорость азосочетания уменьшается при очень низких и очень высоких pH. Объясните, как изменение pH влияет на скорость реакции. (*Примечание*: увеличение кислотности влияет на нуклеофил, увеличение основности — на электрофил.)

Е. Реакция Кольбе. В случае реакции Кольбе феноксид-анион взаимодействует с диоксидом углерода (слабый электрофил), давая соль карбоновой кислоты. Этот процесс служит примером присоединения карбаниона к CO_2 и напоминает карбонизацию реактива Гриньяра.

$$Na^{\oplus}\,{}^{\ominus}O-C_6H_5 \longleftrightarrow \ldots \xrightarrow{CO_2} \ldots \rightarrow o\text{-}HO-C_6H_4-CO_2^{\ominus}\,Na^{\oplus}$$

салицилат натрия

Эта реакция идет с феноксид-ионом, а не самим фенолом. *Почему*? Потому что феноксид-ион — гораздо более сильный нуклеофил, чем фенол. В этой реакции нужен сильный нуклеофил для того, чтобы скомпенсировать слабую реакционную способность диоксида углерода как электрофила.

---

19. Ацетилсалициловую кислоту и метиловый эфир салициловой кислоты получают из салициловой кислоты. Объясните, почему в обоих случаях не образуются заметные количества побочных продуктов, указанных ниже.

$$o\text{-}HO-C_6H_4-CO_2H \xrightarrow[H^{\oplus}]{CH_3OH} o\text{-}HO-C_6H_4-CO_2CH_3 \quad \left(o\text{-}CH_3O-C_6H_4-CO_2H\right)$$

метиловый эфир салициловой кислоты — не образуется

$$\text{o-HOC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H} + \text{CH}_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{CH}_3 \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{o-CH}_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{–O–C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H} \quad \left(\text{o-HOC}_6\text{H}_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{–O–}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{CH}_3\right)$$

ацетилсалициловая кислота

не образуется

Ж. Реакция Реймера — Тимана. При взаимодействии хлороформа с едким натром в результате α-элиминирования образуется дихлоркарбен.

$$\text{Cl}_3\text{C–H} \overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons} \text{Cl}_2\overset{\ominus}{\ddot{C}}\text{–Cl} \longrightarrow \text{Cl–}\ddot{C}\text{–Cl} + \text{Cl}^{\ominus}$$

дихлоркарбен

В случае **реакции Реймера — Тимана** под действием электрофильного карбена на фенолят натрия возникает дигалогенид, при гидролизе которого получается альдегид.

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^{\ominus} \longleftrightarrow (\text{O}=\text{C}_6\text{H}_5^{\ominus}) \xrightarrow{:CCl_2} \text{O}=\text{C}_6\text{H}_5(\text{H})\text{–}\overset{\ominus}{C}\text{Cl}_2 \xrightarrow[(-OH^{\ominus})]{H_2O} \text{O}=\text{C}_6\text{H}_5(\text{H})\text{–CCl}_2\text{H}$$

$$\updownarrow$$

$$\text{o-HOC}_6\text{H}_4\text{CHO} \xleftarrow{H_3O^{\oplus}} \text{o-}^{\ominus}\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHO} \xleftarrow[(H_2O)]{OH^{\ominus}} \text{o-HOC}_6\text{H}_4\text{CCl}_2\text{H}$$

салициловый альдегид

23.5. МНОГОАТОМНЫЕ ФЕНОЛЫ

Ряд биологически важных природных фенолов содержит свыше одной гидроксильной группы, хотя некоторые из этих групп могут быть превращены в простые или сложные эфиры. Многоатомные фенолы обычно носят тривиальные, а не систематические названия. Так, например, *о*-, *м*- и *п*-фенолы чаще называют *пирокатехином*, *резорцином* и *гидрохиноном* соответственно. Многоатомные фенолы в основном встречаются в растениях и только иногда — в животных организмах. Ниже показан синтез этих соединений

$$\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2 \xrightarrow[OH^{\ominus}/200^{\circ}C]{Cu(II),\ H_2O} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \text{o-C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$$

пирокатехин

$$C_6H_4(SO_3H)_2 \xrightarrow[\text{расплав}]{NaOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_6H_4(OH)_2$$

резорцин

$$H_2N-C_6H_5 \xrightarrow[H_2SO_4]{Cr_2O_7^{2\ominus}} O{=}C_6H_4{=}O \rightarrow HO-C_6H_4-OH$$

гидрохинон

К двухатомным фенолам, а именно к производным пирокатехина, относится ряд соединений, называемых «урушиолами».

Урушиолы

Тип	R
I	$(CH_2)_{14}CH_3$
II	$(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_5CH_3$
III	$(CH_2)_7CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH_2CH_3$
IV	$(CH_2)_7CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH{=}CHCH_3$
V	$(CH_2)_7CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_3$

Урушиолы являются очень активными аллергенами. Они действуют на кожу подобно ядовитому плющу. Растения рода *Toxicodendron* (к которому относятся ядовитый плющ и ядовитый дуб) содержат урушиолы, и их биологическая активность обусловлена этими веществами.

---

20. Нарисуйте стереоизомеры а) урушиола II и б) урушиола V.

Древесные *галлы*, т. е. опухоли, образующиеся на деревьях под действием паразитов, содержат большое количество так называемого *таннина*. Галлы дуба, например, почти на 50% состоят из таннина. Таннины окрашены и обладают вяжущими свойствами. Они обусловливают цвет чая и ореховой скорлупы, а благодаря своему вяжущему действию могут применяться для дубления кож (большое количество таннинов добывают из галлов дуба, откуда и название процесса). Впрочем, сейчас для дубления кож используются не только таннины. При гидролизе таннина образуется большое количество 3,4,5-триоксибензойной кислоты, известной также под названием *галловой кислоты*, что довольно удачно отражает ее происхождение.

Бензойные кислоты, содержащие гидроксильные группы в *орто*- и (или) *пара*-положении по отношению к карбоксильной группе, при нагревании декарбоксилируются. Галловая кислота дает при этом 1,2,3-триоксибензол или *пирогаллол*. Он легко окисляется (иными словами, является сильным восстановителем) и поэтому может применяться в фотографических процессах проявления. Поскольку сильнощелочные растворы пирогаллола окисляются

газообразным кислородом, их используют для удаления следов кислорода из газовых потоков.

галловая кислота $\xrightarrow[\text{нагревание}]{-CO_2}$ пирогаллол

21. Пропиловый эфир галловой кислоты (молекулярная масса 212) используется как консервирующее средство (антиоксидант) для многих продуктов, в том числе и пищевых. (Он известен также под названиями PG, прогаллин P и тенокс PG.) Предложите синтез пропилового эфира галловой кислоты, исходя из галловой кислоты и любых необходимых реагентов.

$CO_2CH_2CH_2CH_3$

пропиловый эфир галловой кислоты

23.6. СМОЛЫ НА ОСНОВЕ ФЕНОЛА

В присутствии основания фенол взаимодействует с формальдегидом, давая термореактивную смолу **бакелит**, названную так по имени открывшего ее Лео Бакеленда. Бакелит отличается высоким электрическим сопротивлением и термостойкостью, что делает его незаменимым при изготовлении, например, ручек кастрюлей, стаканов, корпусов телефонов и электрических выключателей. Это один из первых промышленных синтетических полимеров.

Первая стадия синтеза бакелита внешне напоминает альдольную конденсацию, где феноксид-анион выступает как амбидентный анион, т. е. имеющий нуклеофильные центры из двух различных атомов, и может реагировать как карбанион.

Следующая стадия состоит в присоединении феноксид-иона к хинонметиду, который получается при дегидратации фенолоспирта.

$$^{\ominus}O-C_6H_4-CH_2-OH \rightarrow O=C_6H_4=CH_2$$

хинонметид

$$^{\ominus}O-C_6H_5 + H_2C=C_6H_4=O \rightarrow O=C_6H_4(H)-CH_2-C_6H_4-O^{\ominus}$$

$$\rightarrow HO-C_6H_4-CH_2-C_6H_4-O^{\ominus}$$

В результате присоединения по всем доступным *орто-* и *пара*-положениям получается бакелит — трехмерный полимер с поперечными связями. Термореактивная смола типа бакелита претерпевает постоянное химическое изменение в процессе образования. Вещество сначала плавится. После того как смола затвердеет, ее уже нельзя расплавить, поскольку это потребовало бы разрыва очень прочных связей. В случае бакелита эти связи возникают между метиленовыми группами и бензольными кольцами.

фрагмент фенолформальдегидной смолы (бакелита)

Вторая группа полимеров, получаемых на основе фенола,— **эпоксидные смолы.** Первая стадия синтеза эпоксидных смол представляет собой получение полимера низкой молекулярной массы, имеющего на концах эпоксидные группы.

$$H_2C\overset{O}{—}CH—полимер—HC\overset{O}{—}CH_2$$

Как этот диэпоксид получают? Один из наиболее широко применяемых диэпоксидов образуется в результате взаимодействия эпихлоргидрина с динатриевой солью 2,2-ди-(4-оксифенил)пропана (называемого также «бисфенолом А»). Первой стадией образования этого диэпоксида является получение аддукта I (см. ниже), который затем реагирует с еще одним молем соли бисфенола А с образованием аддукта II.

$$HO-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-OH \xrightarrow{NaOH} Na^{\oplus}{}^{\ominus}O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-O^{\ominus}Na^{\oplus}$$

бисфенол А

$$Na^{\oplus}\left(^{\ominus}O-C_6H_4-\right)_2-C(CH_3)_2 + Cl-CH_2-\underset{O}{CH-CH_2} \rightarrow$$

эпихлоргидрин

$$\rightarrow {}^{\ominus}O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-O-CH_2-\underset{O}{CH-CH_2}$$

$$\downarrow ClCH_2\underset{O}{CH-CH_2}$$

$$\underset{O}{H_2C-CH}-CH_2-O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-O-CH_2-\underset{O}{CH-CH_2}$$

аддукт I

$$\underset{O}{H_2C-CH}-CH_2-O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-OCH_2-\underset{O}{CH-CH_2} + {}^{\ominus}O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-O^{\ominus}$$

$$\downarrow$$

$$\underset{O}{H_2C-CH}-CH_2-O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-OCH_2-\underset{O^{\ominus}}{\overset{H}{C}}-CH_2-O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-O^{\ominus}$$

аддукт II

Аддукт II в свою очередь реагирует с эпихлоргидрином по атому кислорода феноксид-иона, а полученный аддукт со следующим дианионом бисфенола А и т. д. В результате получается диэпоксид

$$\underset{O}{H_2C-CH}CH_2-\left(O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-OCH_2-\underset{O^{\ominus}}{\overset{H}{C}}-CH_2-\right)_n-O-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-O-CH_2\underset{O}{CH-CH_2}$$

который сокращенно записывается следующим образом:

$$\underset{O}{H_2C-CH}-\text{полимер}-\underset{O}{CH-CH_2}.$$

Затем этот диэпоксид реагирует с полифункциональным амином, например диэтилентриамином $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$. Каждая аминогруппа действует как нуклеофил на эпоксидную группу. В результате получается полимер с поперечными связями, фрагмент которого показан ниже.

$$\underset{O}{H_2C-CH}-\text{полимер}-\underset{O}{CH-CH_2} \qquad \underset{O}{H_2C-CH}-\}$$

$$H_2N-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH_2$$

$$\}-\underset{O}{CH-CH_2}$$

$$\downarrow$$

$$\underset{O}{H_2C-CH}-\text{полимер}-\overset{O^{\ominus}}{C}-CH_2 \qquad CH_2-\overset{O^{\ominus}}{CH}-\}$$

$$H_2\overset{}{\underset{\oplus}{N}}-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{N}H-CH_2-CH_2-\underset{\oplus}{N}H_2$$

$$\}-\underset{O^{\ominus}}{CH}-CH_2$$

После смешивания диэпоксида и амина обычно требуется около 2 ч для завершения полимеризации. Свойства полимера зависят от соотношения диэпоксида и амина, а также от молекулярной массы диэпоксида.

Хиноны

Несколько десятилетий назад химия хинонов привлекала к себе интерес исследователей, так как хиноидные соединения находили промышленное применение при производстве красителей и реактивов для фотографии. Теперь после долгого перерыва реакции хинонов вновь обратили на себя внимание, так как оказалось, что они играют жизненно важную роль в биохимии.

23.7. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ХИНОНОВ

В отличие от 1,4-хинонов, которые легко синтезируются и часто обладают достаточной устойчивостью, 1,2-хиноны (*о*-хиноны) отличаются высокой реакционной способностью и получить их можно с большим трудом. Ниже приведены примеры синтеза и нумерация атомов для наиболее важных хинонов. Удобным путем получения хинонов является окисление соответствующих фенолов или ароматических аминов.

$\xrightarrow[Na_2SO_4]{Ag_2O,\ эфир}$

о-бензохинон

HO—C₆H₄—OH $\xrightarrow[H_2SO_4/0°C]{Cr_2O_7^{2\ominus}}$

п-бензохинон

$\xrightarrow[H_2SO_4/0°C]{Cr_2O_7^{2\ominus}}$

$\xrightarrow[HCl/H_2O]{FeCl_3}$

1,2-нафтохинон
(*β*-нафтохинон)

$\xrightarrow[H_2SO_4]{Cr_2O_7^{2\ominus}}$

1,4-нафтохинон
(*α*-нафтохинон)

O_2/V_2O_5, нагревание

9,10-антрахинон

O_2/V_2O_5, нагревание

9,10-фенатрахинон

23.8. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ХИНОНОВ — ХИНОНЫ КАК ОКИСЛИТЕЛИ

Восстановление хинонов идет в две стадии через промежуточный стабилизированный радикал-анион, который носит название **семихинона.**

семихинон

Процесс восстановления осложняется образованием устойчивого аддукта (1 : 1) между хиноном и гидрохиноном, так называемого **хингидрона.** Этот аддукт представляет собой комплекс с переносом заряда, где гидрохинон играет роль донора электронов, а хинон служит акцептором электронов.

хингидрон (черно-зеленый)

плоскости обоих колец параллельны друг другу

хингидрон

Бензохиноны, содержащие сильные электроноотттягивающие группы, являются сильными окислителями. Вот почему ДДХ (2,3-дихлор-5,6-дициан-

1,4-бензохинон) нередко применяется в органических синтезах в качестве окислителя. Особое значение имеет дегидрирование неароматических углеводородов в ароматические.

ДДХ

HOAc, C_6H_6

$HClO_4$ $ClO_4^{\ominus}$

C_6H_6, нагревание

23.9. ХИНОНЫ КАК НЕНАСЫЩЕННЫЕ КЕТОНЫ

Поскольку 1,4-хиноны представляют собой α,β-ненасыщенные кетоны, они вступают в реакции 1,2- и 1,4-присоединения, как и обычные ненасыщенные кетоны. Примером может служить присоединение хлористого водорода к бензохинону с образованием хлоргидрохинона.

Хлоргидрохинон в свою очередь можно окислить исходным хиноном до хлор-*п*-бензохинона, который в результате присоединения хлористого водорода даст 2,3-дихлоргидрохинон.

хлор-*п*-бензохинон   2,3-дихлоргидрохинон

Этот же способ был применен для синтеза ДДХ.

$$2\,\text{(бензохинон)} + 2KCN \xrightarrow{H_2SO_4} \text{(гидрохинон)} + \text{(2,3-дициангидрохинон)} + K_2SO_4$$

$$\text{(2,3-дициангидрохинон)} \xrightarrow{HNO_3} \text{(2,3-дициан-1,4-бензохинон)} \xrightarrow{HCl} \text{(5-хлор-2,3-дициангидрохинон)} \xrightarrow{HNO_3}$$

$$\rightarrow \text{(5,6-дихлор-2,3-дициан-1,4-бензохинон)} \xrightarrow[\text{б) } HNO_3]{\text{а) } HCl} \text{(5-хлор-2,3-дициан-1,4-бензохинон)}$$

Реакции хинонового ядра не сводятся только к ионным присоединениям. Если хинон содержит двойную связь, которая не входит в состав ароматического кольца, *эта* связь легко вступает в реакцию Дильса — Альдера. Таким способом можно получать полициклические системы.

$$\text{бутадиен} + \text{бензохинон} \xrightarrow{\text{нагревание}} \text{тетрагидронафтохинон} \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{5,8-дигидрокси-1,4-дигидронафталин}$$

$$\text{тетрагидронафтохинон} \xrightarrow{\text{бутадиен}} \text{октагидроантрахинон}$$

---

22. Объясните стереохимию следующей реакции:

$$\text{тетрагидронафтохинон} + \text{бутадиен} \longrightarrow \text{октагидроантрахинон}$$

23. Напишите механизм следующей реакции:

$+ OH^{\ominus} \rightarrow$ $+ F^{\ominus}$

24. Лапахол представляет собой вещество желтого цвета; он содержится в семенах некоторых древесных растений, которые встречаются в Южной Америке. Его можно синтезировать при помощи реакций, показанных ниже. а) Напишите механизм синтеза лапахола и его превращения в α- и β-лапахон. б) Какое из двух последних соединений более устойчиво? в) Как вы это объясняете?

$-OAg$ $+ (CH_3)_2C{=}CHCH_2Br \rightarrow$ OH, $CH_2CH{=}C(CH_3)_2$

лапахол

лапахол — HCl/CH_3CO_2H, 95° C → α-лапахон

лапахол — H_2SO_4, 25° C → β-лапахон

β-лапахон — HCl → α-лапахон

23.10 КОФЕРМЕНТ Q (УБИХИНОН)

Практически все живые организмы являются аэробами; иными словами, для того чтобы жить, они нуждаются в кислороде. Кислород служит для окисления различных органических соединений, поступающих в клетку в результате пищеварения или метаболизма. Однако в отличие от «обычных» реакций окисления, проводимых в лабораторных или промышленных условиях, в биологических окислительных процессах участвуют соединения, которые переносят электроны от субстрата (отдавая электроны, он окисляется) к кислороду. Этот так называемый *транспорт электронов* осуществляется группой соединений, которые составляют *дыхательную цепь*. Транспорт электронов в клетке всегда сопровождается превращением аденозиндифосфата (АДФ)

в аденозинтрифосфат (АТФ)*; все вместе это называется *окислительным фосфорилированием*. Энергия, которую получает клетка за счет окисления небольших молекул, «хранится» в фосфатных связях АТФ.

Одно из соединений в цепи переноса электронов носит название *убихинона* или кофермента Q (сокращенно KoQ). В природе встречается несколько коферментов Q. Все они содержат бензохиноновое кольцо и различаются лишь по числу изопреновых единиц, связанных с этим кольцом. В состав наиболее важного кофермента Q в организме человека входит десять изопреновых единиц. Ниже даны формулы этого KoQ_{10} и его восстановленной формы, которая представляет собой гидрохинон — продукт взаимодействия KoQ_{10} с двумя электронами и двумя протонами.

$$(CH_3O)_2(CH_3)C_6O_2-(CH_2CH{=}C(CH_3)-CH_2-)_{10}H$$

кофермент Q_{10}
(KoQ_{10})

$$(CH_3O)_2(CH_3)C_6(OH)_2-(CH_2CH{=}C(CH_3)-CH_2-)_{10}H$$

восстановленный кофермент Q_{10}
(KoQ_{10}-H_2)

Важная роль кофермента Q_{10} в процессе электронного транспорта вытекает из того, что он находится в точке разветвления цепи переноса электронов. Как видно из рис. 23-2, KoQ_{10} передает кислороду электроны от двух

субстрат
↓
НАД
↓
флавопротеид (ФМН)
↓
субстрат ⟶ флавопротеид (ФАД) ⟶ кофермент Q
↓
цитохромная система
↓
кислород

Рис. 23-2. Роль кофермента Q в переносе электронов в митохондриях.

Окисление одного соединения сопровождается восстановлением следующего компонента цепи транспорта электронов. Конечными продуктами являются окисленный субстрат и восстановленный кислород (вода). Обратите внимание на то, что кофермент Q получает электроны от двух систем: в одной из них субстрат окисляется непосредственно флавопротеидом, в другой помимо флавопротеида участвует также никотинамидадениндинуклеотид (НАД). От кофермента Q электроны через цитохромную систему передаются кислороду.

различных окислительно-восстановительных цепей, одна из которых основана на ФМН (флавинмононуклеотиде), а другая — на ФАД (флавинадениндинуклеотиде). Сложные молекулы ФМН и ФАД также имеют в своем составе

* Структура АДФ и АТФ дана в гл. 20, разд. «Основные термины».

хиноидные структуры, которые для наглядности выделены жирным шрифтом на схеме.

флавинадениндинуклеотид (ФАД)

восстановленный флавинадениндинуклеотид (ФАД-H_2)

флавинмононуклеотид (ФМН)

восстановленный флавинмононуклеотид (ФМН-H_2)

Таким образом, окислительно-восстановительные свойства хинонов играют важную роль в живых системах (см. задачу 44).

23.11. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОЛОВ И ХИНОНОВ

В последнем разделе данной главы мы кратко остановимся на общих методах, которые применяются для характеристики фенолов и хинонов.

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ. Многие фенолы дают окраску при добавлении капли водного раствора трихлорида железа к водному или спиртовому раствору фенола. Нитрофенолы, а также *м*- и *п*-оксибензойные кислоты эту реакцию не дают. Напротив, соединения с умеренным содержанием енольных форм также окрашиваются при добавлении $FeCl_3$.

Цвет и (или флуоресценция) соединения часто указывают на присутствие хиноидной группировки. Поскольку хиноны способны окислять $I^{\ominus}$ до иода, немедленное появление фиолетово-коричневого окрашивания при растворении испытуемого соединения в иодистоводородной кислоте может быть использовано как реакция на хиноны. Эта реакция не является специфической, так как ее дают и другие окислители.

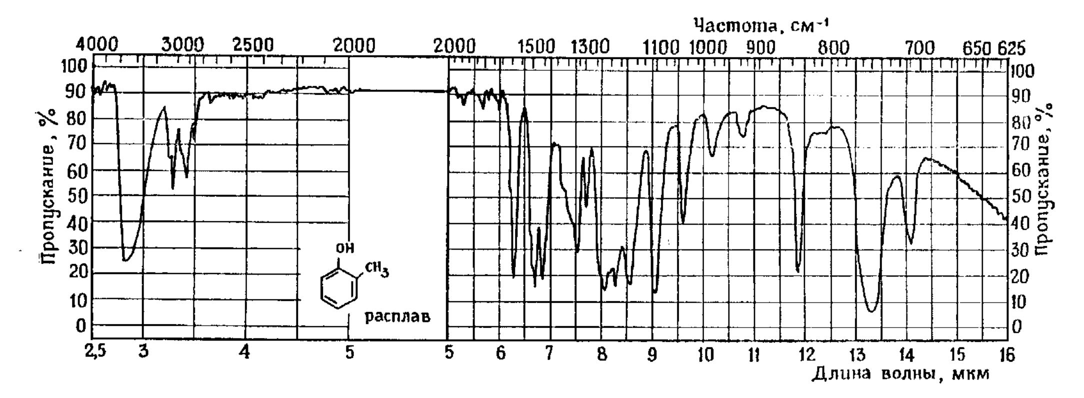
Как и простые кетоны, хиноны образуют производные с 2,4-динитрофенилгидразином. Однако продуктом реакции не всегда является ожидаемый гидразон.

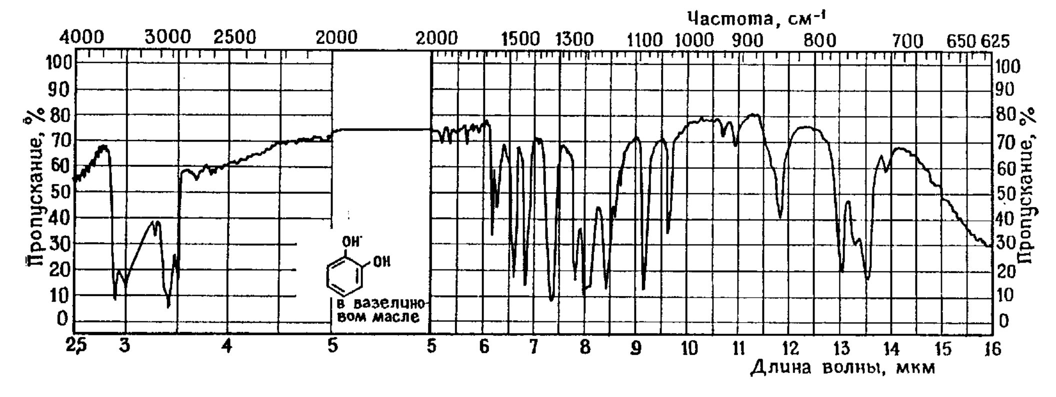
$$O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}NHNH_2 + O{=}C_6H_4{=}O \xrightarrow{-H_2O} O_2N{-}C_6H_3(NO_2){-}N{=}N{-}C_6H_4{-}OH$$

2,4-динитрофенилгидразин

СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ. Инфракрасные спектры фенолов и спиртов настолько сходны, что их трудно различить при помощи ИК-спектроскопии. Валентные колебания группы С—О у фенолов наблюдаются при ~ 1230 $см^{-1}$, а соответствующее поглощение у спиртов — при 1200—1050 $см^{-1}$. Фенолы

А





Б

Рис. 23-3. Инфракрасные спектры фенолов.

А — *о*-крезол $CH_3C_6H_4OH$, мол. масса 108,14, т. пл. 32—33,5 °С; *Б* — пирокатехин, 1,2-$(OH)_2C_6H_4$, мол. масса 110,11, т. пл. 104—106 °С.

отличаются характерным поглощением ароматических групп (т. 1, гл. 16). На рис. 23-3 даны инфракрасные спектры некоторых фенолов.

Карбонильная группа хинонов поглощает обычно около 1675 $см^{-1}$, хотя внутримолекулярные водородные связи могут понизить частоту до ~1630 $см^{-1}$, что сопровождается уменьшением интенсивности полосы при 1675 $см^{-1}$. Инфракрасные спектры некоторых хинонов представлены на рис. 23-4.

ЯМР-сигналы протона О—Н у фенолов наблюдаются в области от 4 до 12 м. д. (шкала δ) в зависимости от природы растворителя, температуры, концентрации, а также от наличия (или отсутствия) водородных связей. Для протонов, участвующих в образовании внутримолекулярных водородных связей, характерны сигналы, очень сильно сдвинутые в слабое поле. Спектры ЯМР для некоторых фенолов даны на рис. 23-5, а для хинонов — на рис. 23-6.

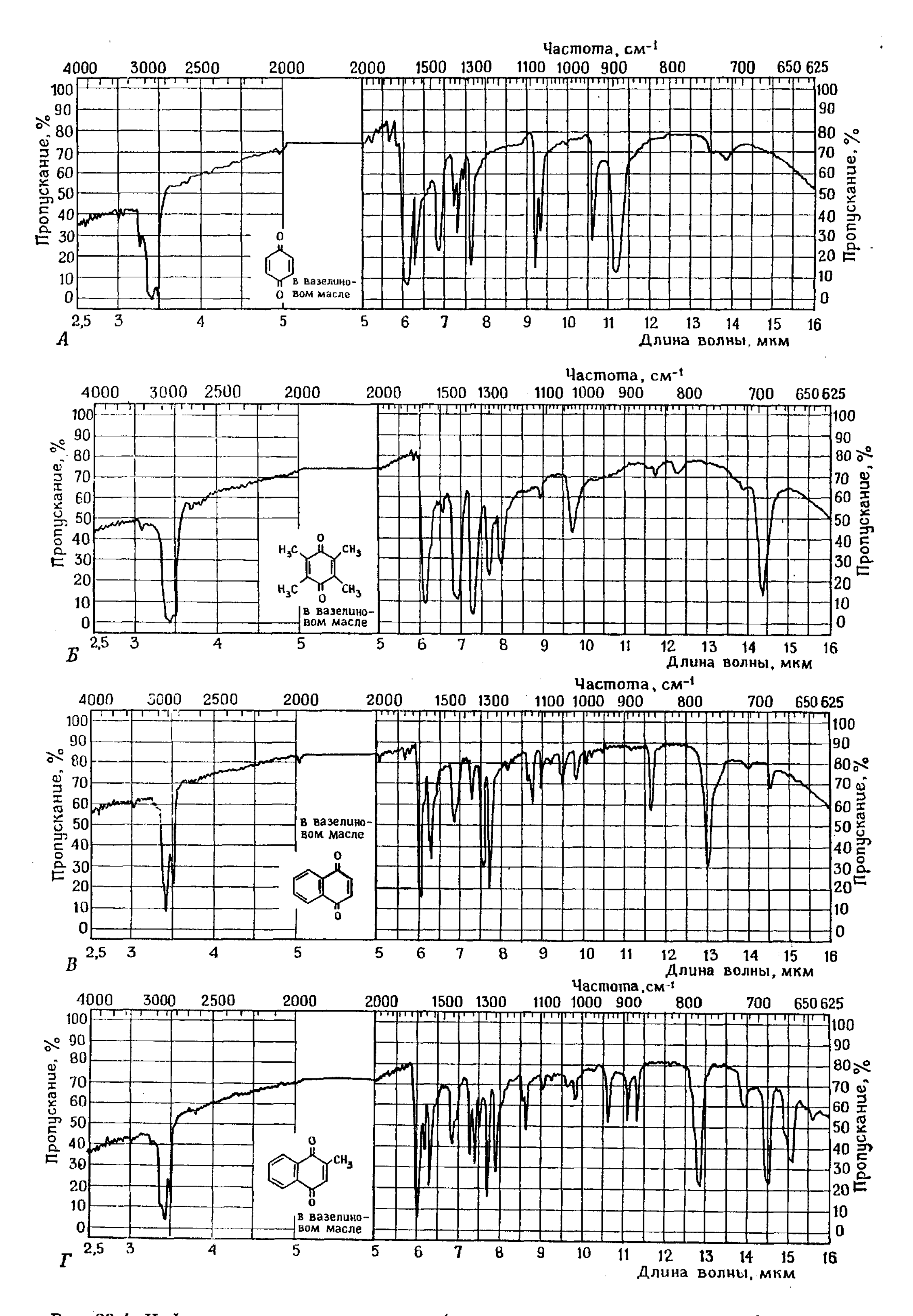
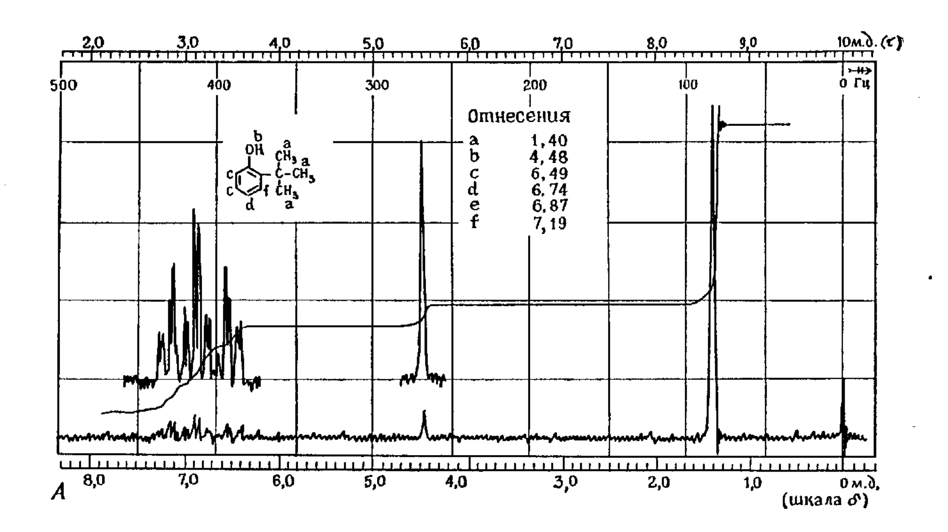
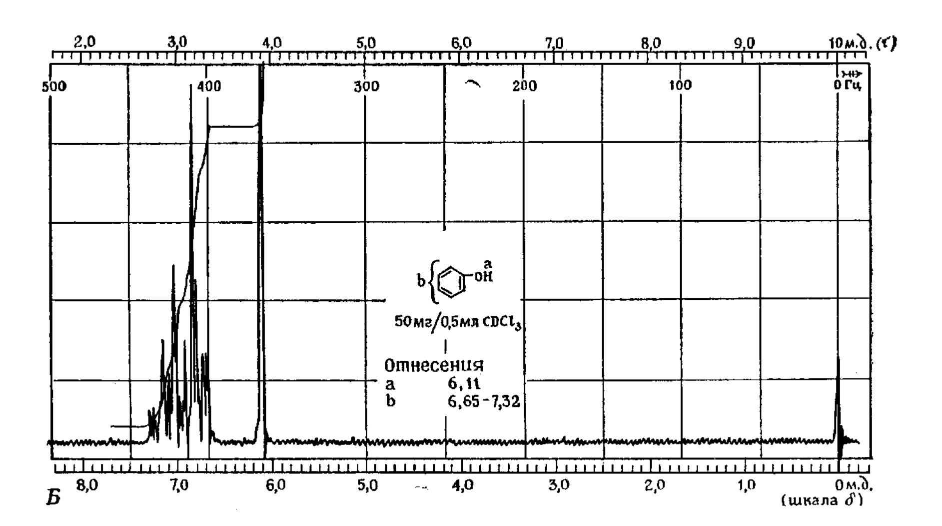


Рис. 23-4. Инфракрасные спектры хинонов (для расторов в вазелиновом масле).

А — *п*-бензохинон $C_6H_4(=O)_2$, мол. масса 108,10, т. пл. 113—115 °C; *Б* — дурохинон (тетраметил-*п*-бензохинон), мол. масса 164,20, т. пл. 108—111 °C; *В* — 1,4-нафтохинон (техн.), мол. масса 158,16, т. пл. 121—122 °C; *Г* — 2-метил-1,4-нафтохинон, мол. масса 172,19, т. пл. 104—106 °C.





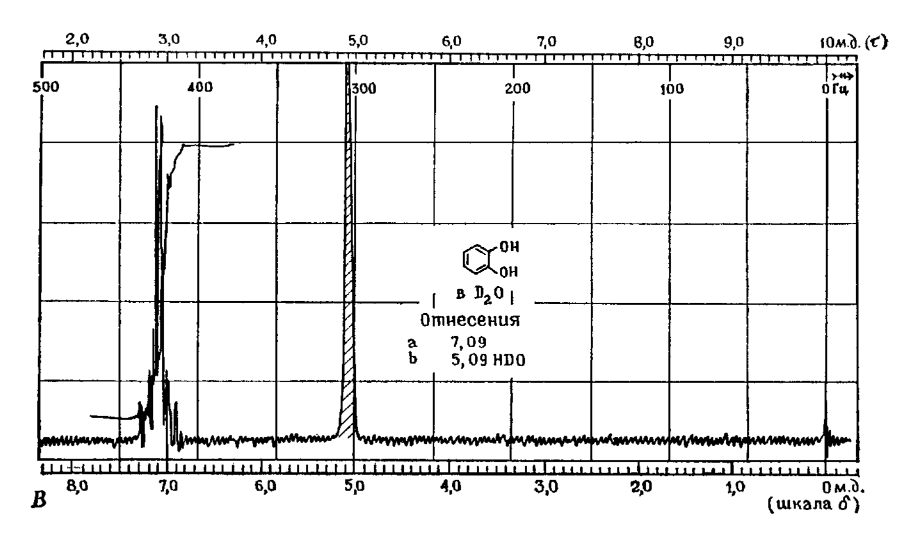
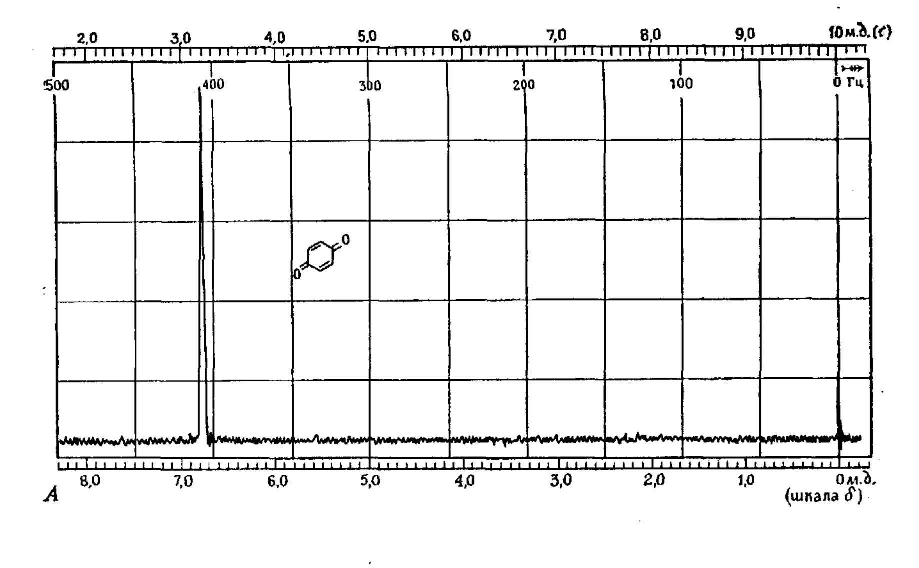
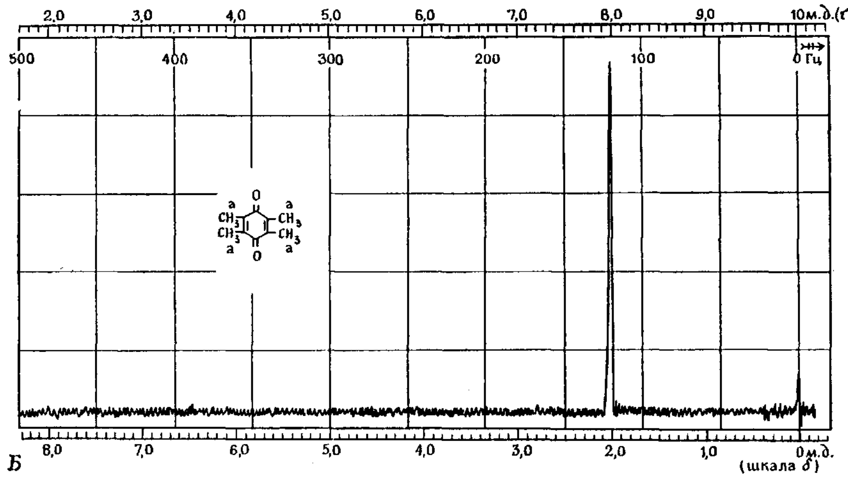


Рис. 23-5. ЯМР-спектры фенолов (© Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976).

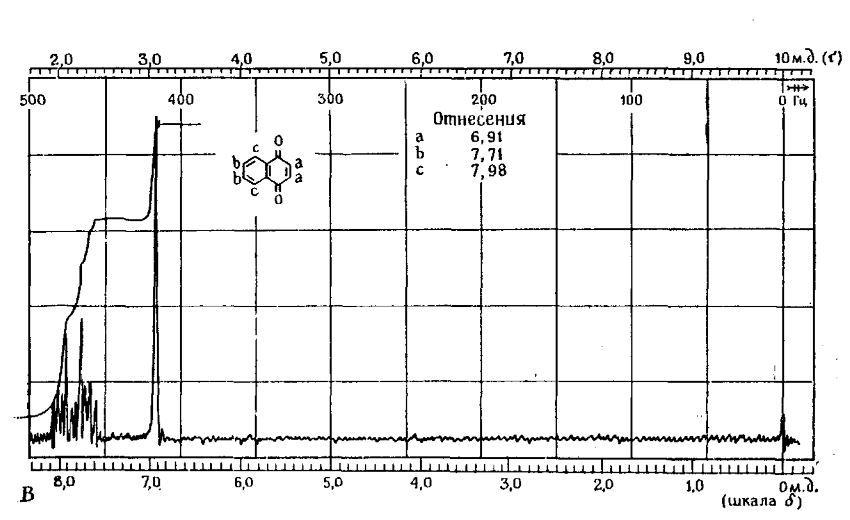
А — 2-*трет*-бутилфенол $C_{10}H_{14}O$, мол. масса 150,22, т. кип. 224 °С, т. пл. — 6,4 °С; *Б* — фенол C_6H_6O, мол. масса 94,11, т. пл. 42,5 °С (лит.); *В* — пирокатехин $C_6H_6O_2$, мол. масса 110,14, т. пл. 104—106 °С.



10 м.д. (τ)
0 Гц
0 м.д.
(шкала δ)
A



10 м.д. (τ)
0 Гц
0 м.д.
(шкала δ)
Б



10 м.д. (τ)
0 Гц
Отнесения
a 6,91
b 7,71
c 7,98
0 м.д.
(шкала δ)
В

Рис. 23.6

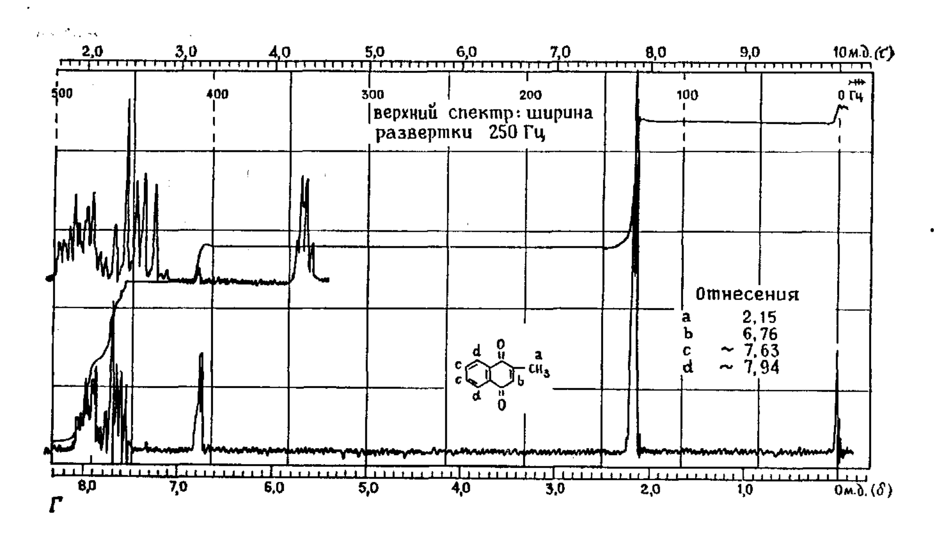


Рис. 23-6. ЯМР-спектры хинонов (© Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976).

А — *п*-бензохинон $C_6H_4O_2$, мол. масса 108,10, т. пл. 113—115 °С; *Б* — дурохинон, $C_{10}H_{12}O_2$, мол. масса 164,21, т. пл. 109,5—110 °С; *В* — 1,4-нафтохинон $C_{10}H_6O_2$, мол. масса 158,16, т. пл. 124—125 °С; *Г* — 2-метил-1,4-нафтохинон $C_{11}H_8O_2$, мол. масса 172,19, т. пл. 104—106 °С.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Арилборная кислота. Соединения типа $ArB(OH)_2$. При окислении арилборных кислот образуются фенолы

$$Ar{-}MgX + (RO)_3B \rightarrow Ar{-}B(OR)_2 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} Ar{-}B(OH)_2$$

арилборная кислота

$$Ar{-}B(OH)_2 \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{15\%\text{-ный } H_2O_2} Ar{-}OH$$

Гербициды. Вещества, убивающие растения.

Окислительное фосфорилирование. Сопряжение биологического окисления, освобождающего энергию, с фосфорилированием, которое превращает аденозиндифосфат в аденозинтрифосфат (АДФ → АТФ). Эти процессы протекают одновременно.

Сопряженные реакции { окислительная-восстановительная реакция → энергия; АДФ + фосфат + энергия → АТФ

Перегруппировка Кляйзена. Термическая изомеризация аллилфенилового эфира в *о*-аллилфенол:

аллилфениловый эфир (O—CH_2—CH=CH_2) $\xrightarrow{200\,°C}$ промежуточный диенон (O, CH_2—CH=CH_2, H) $\xrightarrow{\text{таутомеризация}}$ *о*-аллилфенол (OH, CH_2—CH=CH_2)

Если *орто*-положение замещено, иными словами, если таутомеризация фенола невозможна из-за отсутствия атома водорода в *орто*-положении, изомеризация продол-

жается, и аллильная группа занимает *пара*-положение. Как показано ниже, обе стадии (*а* и *б*) идут через переходное состояние шестичленного цикла.

диенон, который не может стать ароматическим в результате таутомеризации

таутомеризация

4-аллил-2,6-диметилфенол

В перегруппировке Кляйзена, так же как в реакции Дильса — Альдера и других процессах, рассмотренных в гл. 14, не участвуют обычные реакционноспособные промежуточные соединения (анион, катион или радикал) органической химии.

Фенольный коэффициент. Величина, которая отражает дезинфицирующую активность данного соединения по сравнению с фенолом, дезинфицирующая активность которого условно принята за единицу.

Хингидрон. Комплекс (1 : 1) хинона и гидрохинона. Хингидрон представляет собой темно-зеленое твердое вещество, выпадающее в осадок при смешивании спиртовых растворов хинона и гидрохинона. В растворе хингидрон отчасти диссоциирует.

хингидрон $\rightleftarrows$ хинон + гидрохинон

Хинонметид. Алкилиденовый аналог хинона. Хинонметиды менее распространены и не столь устойчивы, как хиноны.

ЗАДАЧИ

25. Назовите следующие соединения:

а)

в)

б)

г)

д) (2,3-антрахинон: антрацен с двумя C=O)

е) (нафталин-1,8-диол, OH OH, C_6H_5)

ж) (OCH_3, OH — бензольное кольцо)

з) (бензольное кольцо с $\overset{O}{\overset{\|}{C}}—H$ и $O—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—CH_3$)

и) (OH, O — 2-гидроксибензофенон)

к) (OH, нафталин, $SO_3^{\ominus}Na^{\oplus}$)

26. Какие продукты образуются в результате следующих реакций? Укажите, в каких случаях реакция не идет.

а) (фенол, OH) $\xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}}$ $\xrightarrow{(CH_3)_3CBr}$

б) (циклогексанол) —OH $\xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}}$ $\xrightarrow{C_6H_5Br}$

в) (фенол, OH) $\xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}}$ $\xrightarrow{C_6H_5N_2^{\oplus}HSO_4^{\ominus}}$

г) (фенол, OH) + Cl_2 (избыток) $\xrightarrow{H_2O}$

д) (м-толил)—O—$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$—($C_6H_5$), CH_3 $\xrightarrow{AlCl_3}$

е) (OH, CO_2H — нафталин) $\xrightarrow{P_2O_5}$

ж) (C_6H_5)—O—$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$—(м-$CH_3C_6H_4$) $\xrightarrow{AlCl_3}$

з) (HO, OH, HO, OH — 1,2,4,5-тетрагидроксибензол) $\xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}(\text{избыток})}$, $\xrightarrow{CH_2I_2}$

и) C_6H_5OH $\xrightarrow[\text{нагревание}]{D_2O/OD^{\ominus}}$

к) C_6H_5—O—$C(CH_3)_3$ $\xrightarrow{BF_3}$

л) CH_3—C_6H_4—O—CH(CH_3)—CH=CH_2 $\xrightarrow{200^\circ C}$

м) CH_3 / OH (бензольное кольцо) $+ NH_3$ $\xrightarrow{C_6H_6}$

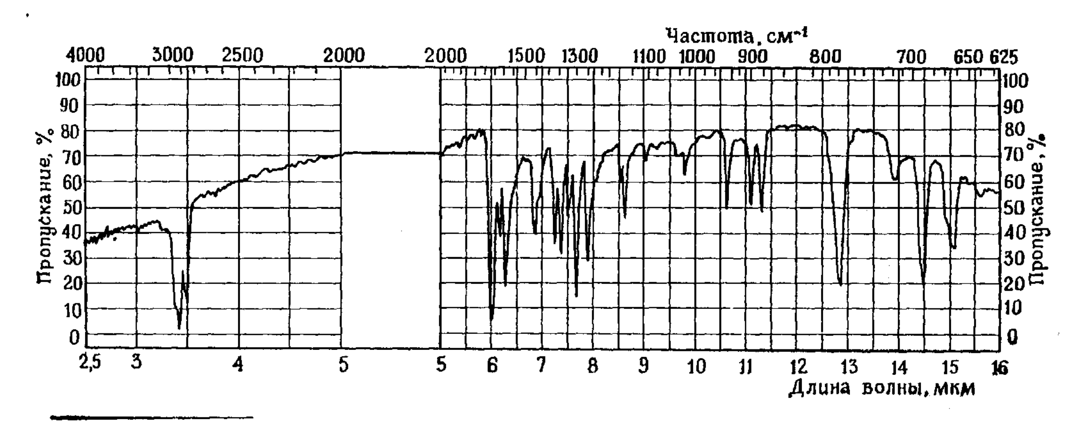
н) OH / H_3C (нафталиновое ядро) $\xrightarrow[AlCl_3]{HCN/HCl}$ $\xrightarrow{H_2O}$

о) OH (нафталиновое ядро) $\xrightarrow[H_2SO_4,\ 0^\circ C]{K_2Cr_2O_7}$

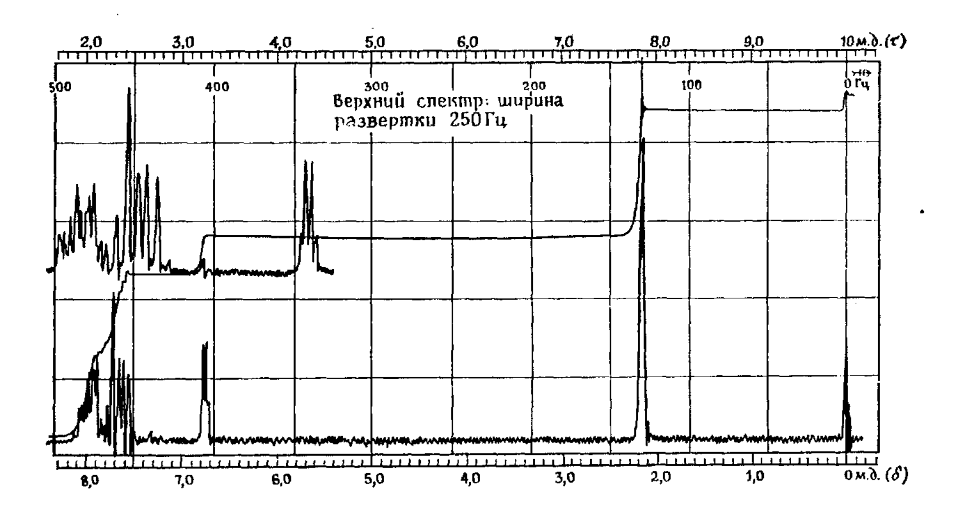
п) HO—C_6H_4—OH $\xrightarrow[H_2SO_4,\ 0^\circ C]{Cr_2O_7^{2\ominus}}$

р) $N_2^{\oplus}$ / $CO_2^{\ominus}$ (бензольное кольцо) + O=(хинон)=O →

*27**. Напишите структуру продукта окисления 2-метилнафталина под действием $K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$. Воспользуйтесь для этого представленными ниже ИК- и ЯМР-спектрами этого продукта. Как еще его можно синтезировать, если исходить из нафталина?



* Решение этой задачи требует знания спектроскопии.



28. При нагревании соединения **А** в смеси $CH_3OD/NaOCH_3$ образуется продукт **Б**. Напротив, антрацен в аналогичных условиях не превращается в **В**. Объясните превращение **А** в **Б** на основании различия между **А** и антраценом.

OH, H — **А**; OD, D — **Б**; D, D — **В**

29. Расположите следующие соединения в порядке возрастания их кислотности:

а) OH; OH, NO_2; OH, NO_2; OH, NO_2; OH, NO_2, NO_2

б) OH; OH, NO_2; OH, NO_2; OH, CH_3

в) OH, OH; HO, OH; OH, CH_3; OH, CN

30. При смешивании эквимолярных количеств 2-циан-1,4-бензохинона (А) и гидрохинона (Б) образуется равновесная смесь, содержащая эти два соединения, а также 1,4-бензохинон (**В**) и 2-циан-1,4-диоксибензол (**Г**). Содержание **В** и **Г** в равновесной смеси одинаково и превышает количества **А** и **Б**, которые также равны между собой. Почему?

31. Напишите реакции, при помощи которых можно осуществить следующие превращения:

а) фенол → циклогексанол
б) фенол → циклогексанон
в) фенол → адипиновая кислота
г) циклогексанон → фенол
д) бензол → *м*-нитроанизол
е) фенол → *о*-пропилфенол
ж) хлорбензол → 2,4-динитрофенол
з) бензойная кислота → 3,5-динитроанизол
и) фенол → *п*-аминофенол
к) нитробензол → *п*-аминофенол
л) резорцин → 4-этил-1,3-диоксибензол
м) нитробензол → 4,4'-диметоксидифенил
н) азобензол → *о*-оксибензальдегид

32. Адреналин (эпинефрин) можно синтезировать при помощи представленной ниже последовательности реакций. а) Назовите промежуточные соединения **А**, **Б** и **В**.

$$o\text{-нитрофенол} \xrightarrow[Pt]{H_2} \xrightarrow[HCl]{HONO} \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_2O} А \xrightarrow[PCl_3]{ClCH_2COCl} Б \xrightarrow[1\ \text{экв.}]{H_2NCH_3}$$

$$\rightarrow В \xrightarrow[Pt]{H_2} HO-C_6H_3(HO)-CH(OH)-CH_2NHCH_3$$

адреналин (эпинефрин)

Адреналин, норадреналин (или норэпинефрин) и дофамин известны под общим названием *катехоламинов*. б) Почему их так называют? в) Напишите реакции синтеза норэпинефрина и дофамина, исходя из любого дизамещенного производного бензола.

$$(HO)_2C_6H_3-CH(OH)-CH_2NH_2 \qquad (HO)_2C_6H_3-CH_2CH_2NH_2$$

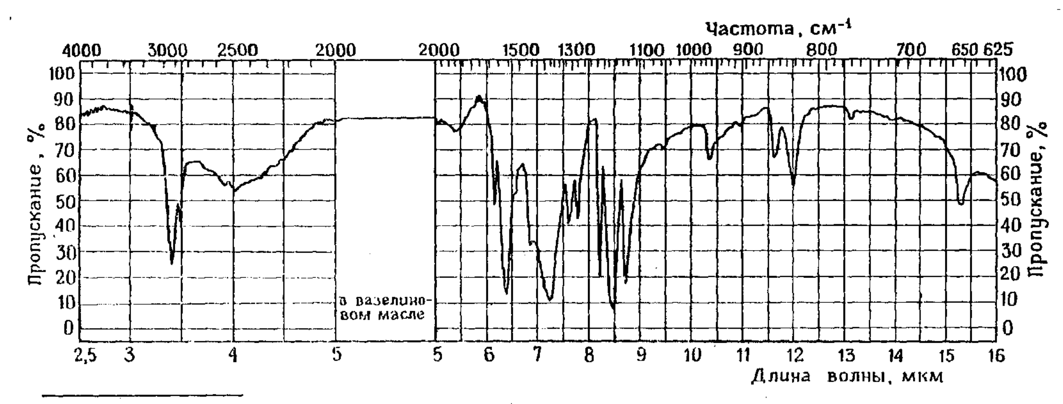
норэпинефрин дофамин

*33**. Назовите соединения **А**, **Б**, **В** и **Г** в последовательности реакций:

$$C_6H_4(OH)_2 \xrightarrow[Ni]{H_2} A(C_6H_8O_2) \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5OK} Б \xrightarrow{Alk-X} В \xrightarrow[\text{(оксид)}]{HNO_3} Г \rightarrow$$

$$\xrightarrow[HCl]{Zn/Hg} \rightarrow Alk(CH_2)_5-CO_2H$$

Ниже дан ИК-спектр соединения **А**. Соединение **Г** реагирует с 2,4-динитрофенилгидразином.



* Решение этой задачи требует знания спектроскопии.

34. Каким образом (лучше всего при помощи реакции в пробирке) можно различить соединения в представленных ниже парах?

а) анилин и фенол
б) анилин и бензойная кислота
в) фенол и *п*-оксидифенил
г) *цис*-4-*трет*-бутилциклогексанол и 2-нафтол
д) 2,4,6-триметилфенол и *п*-крезол
е) бензойная и салициловая кислоты
ж) 2,4,6-тринитрофенол (пикриновая кислота) и *м*-нитрофенол

35. В определенных условиях нитрозирование фенола даст то же соединение, которое образуется при реакции *п*-бензохинона с 1 молем гидроксиламина (H_2NOH). Почему?

36. Почему салициловый альдегид нельзя получить при помощи следующей реакции?

$$C_6H_4(CHO)\text{—}SO_3^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow[\text{плавление}]{NaOH} C_6H_4(CHO)\text{—}OH$$

37. «Бутилированный оксианизол» представляет собой смесь 2- и 3-*трет*-бутил-4-метоксифенолов. Эта смесь обладает антиокислительными свойствами и применяется для предотвращения порчи продуктов. Напишите реакции синтеза 2- и 3-*трет*-бутил-4-метоксифенола.

38. *Гваякол* получают в промышленных условиях из древесного дегтя и применяют для изготовления медицинских препаратов, обладающих отхаркивающим действием. Гваякол является изомерным метоксифенолом, образующим водородные связи (доказано инфракрасной спектроскопией) даже в очень разбавленных растворах. Нарисуйте структурную формулу гваякола.

39. Запах многих природных продуктов обусловлен наличием фенолов и их производных. Структуры этих фенольных соединений (а также их источник) даны ниже. Напишите реакции их синтеза, исходя из любого монозамещенного производного бензола.

а) OH, OCH_3, $CH_2\text{—}CH{=}CH_2$ — эвгенол (гвоздичное масло)

б) O—CH_2—O, $CH_2\text{—}CH{=}CH_2$ — сафрол (сассафрасовое масло)

в) OCH_3, $CH{=}CHCH_3$ — анетол (анисовое масло)

г) OH, OCH_3, CHO — ванилин (масло из бобов ванили)

40. При добавлении к 3,5-дибром-4-оксибензолсульфонату натрия (А) бром мгновенно обесцвечивается. Как показывают спектры, сначала образуется новое неароматическое вещество, а спустя несколько часов — 2,4,6-трибромфенол. Объясните эти явления.

OH, Br, Br, $SO_3^{\ominus}$ $Na^{\oplus}$

А

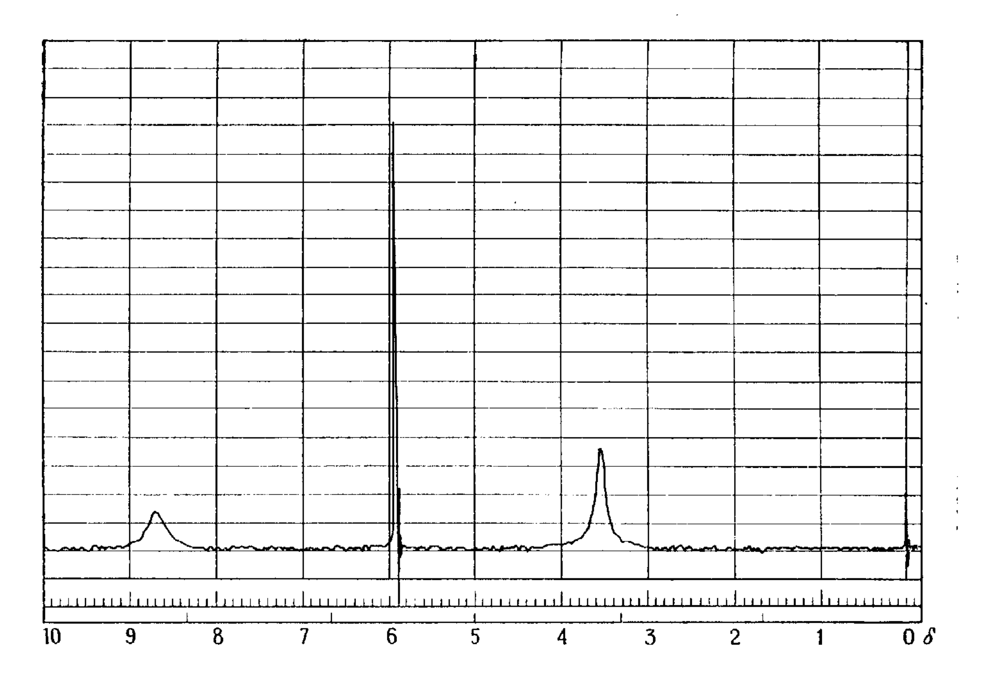
41. а) Определите обозначенные буквами соединения, образующиеся в приведенной ниже последовательности реакций:

$$\text{бензол} \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} А(C_6H_5NO_2) \xrightarrow[Pt]{H_2} Б(C_6H_7N) \xrightarrow[H_2SO_4/0°\,C]{NaNO_2/H_2O}$$

$$\longrightarrow В(C_6H_8N_2O_4S) \xrightarrow[\text{нагревание}]{CH_3CO_2H} Г(C_8H_8O_2) \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} Д(C_6H_6O) + Е(C_2H_4O_2)$$

б) Напишите механизм образования Г. в) Напишите механизм образования Д и Е.

42. Ниже приведен ЯМР-спектр флороглюцина ($C_6H_6O_3$) в растворителе ДМСО-d_6 + + $CDCl_3$. Образец содержит воду. Определите его структуру.



43. В процессе сольволиза 1-бром-2-(*n*-оксифенил)этана до 1-окси-2-(*n*-оксифенил)-этана образуется промежуточный кетон (C_8H_8O), который можно выделить. Нарисуйте структурную формулу этого кетона, объясняющую механизм его образования. Каким опытом с использованием ^{14}C можно доказать образование этого кетона, если бы его нельзя было выделить?

44. В разд. 23.10 приведены хиноидные структуры ФАД и ФМН для того, чтобы подчеркнуть окислительно-восстановительные отношения между этими соединениями и их восстановленными формами. Однако возможно трициклическую систему ФМН (и ФАД) изобразить в виде таутомера структуры, приведенной в тексте. Этот таутомер содержит две карбонильные группы. а) Нарисуйте структуры этих таутомеров. б) Нарисуйте таутомерные формы для ФАД-H_2 и ФМН-H_2. Содержат ли они хиноидные системы?

24. ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ И ФОСФОРА

24.1. ВВЕДЕНИЕ

На заре существования органической химии предметом ее изучения служили соединения, построенные только из углерода, водорода, азота и кислорода. Лишь немногие химики-органики, нередко объединявшиеся в отдельную группу, изучали соединения, содержащие «неорганические элементы». По мере развития теоретической органической химии все яснее вырисовывалась роль гетероатомов в биологических процессах; кроме того, число химиков-органиков значительно возросло. Вот почему в литературе стало появляться все больше и больше работ, которые нельзя уже было строго разграничить на органические и неорганические.

В настоящей главе на примере органических соединений серы и фосфора мы попытаемся изложить основы химии гетероатомных соединений. Вы увидите, что соединения, содержащие гетероатомы, не так уж необычны. Обратите внимание на то, что, хотя глава разделена на две независимые части, задачи для них приводятся в конце всей главы.

Соединения серы

24.2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРУ

Многие органические соединения серы, т. е. соединения со связью углерод — сера, представляют собой аналоги кислородсодержащих соединений. Подобное сходство обусловлено тем, что сера расположена в периодической системе сразу после кислорода. Однако в отличие от устойчивых соединений кислорода, имеющих не более трех связей с этим элементом, в соединениях серы может быть шесть связей с серой, и такие соединения будут устойчивыми (например, SF_6). Подобное свойство серы объясняется тем, что при образовании связей она в отличие от кислорода использует свои 3*d*-обритали. Вот почему все соединения серы можно разделить на две группы: имеющие кислородные аналоги и не имеющие их.

КИСЛОРОДНЫЕ АНАЛОГИ. Подобно тому как спирты и простые эфиры являются органическими аналогами воды, тиолы, или меркаптаны, (RSH) и сульфиды (RSR) представляют собой органические аналоги сероводорода.

H—O—H	вода	H—S—H	сероводород
R—O—H	спирт	R—S—H	тиол
R—O—R	простой эфир	R—S—R	сульфид

Поскольку сероводород является серным аналогом воды, то можно считать, что тиолы и сульфиды будут серными аналогами спиртов и простых эфиров соответственно.

Эта аналогия распространяется и на пероксид водорода (H—O—O—H), причем органические дисульфиды (R—S—S—R) встречаются гораздо чаще органических пероксидов (R—O—O—R). Это связано со сравнительной неустойчивостью простой связи кислород — кислород.

Несколько типичных представителей подобных соединений приведено ниже:

$CH_3—S—H$	$C_6H_5—S—H$	$CH_3—S—CH_3$
метантиол (т. кип. 6 °С)	тиофенол (т. кип. 169 °С)	диметилсульфид (т. кип. 38 °С)

$CH_3—S—C_6H_5$	$CH_3—S—S—CH_3$
метилфенилсульфид (т. кип. 188° С)	диметилдисульфид (т. кип. 109° С)

В то время как число известных альдегидов и кетонов достигает нескольких тысяч, число обнаруженных *тиоальдегидов* и *тиокетонов* сравнительно невелико. Среди тиокетонов устойчивостью отличаются только их диарилпроизводные, содержащие потенциальные доноры электронов при арильных группах. Их устойчивость обусловлена резонансным взаимодействием (см. ниже).

$$(CH_3)_2\ddot{N}—C_6H_4—C(=\ddot{S}:)—C_6H_4—\ddot{N}(CH_3)_2 \leftrightarrow (CH_3)_2\overset{\oplus}{N}=C_6H_4=C(—\ddot{S}:^{\ominus})—C_6H_4—\ddot{N}(CH_3)_2 \leftrightarrow \text{и т.д.}$$

устойчивый тиокетон

Существование серных аналогов карбоновых кислот и их производных также объясняется резонансной стабилизацией. Одним из наиболее типичных примеров является *тиоамид* (*сульфамид*), серный аналог амида

$$R—C(=\ddot{S}:)—\ddot{N}R_2 \leftrightarrow R—C(—\ddot{S}:^{\ominus})=\overset{\oplus}{N}R_2$$

устойчивый сульфамид

НЕКОТОРЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ МОЖНО РАССМАТРИВАТЬ КАК КИСЛОРОДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФИДОВ. В табл. 24-1 приведены наиболее распространенные сераорганические соединения. Многообразие функциональных групп в этой таблице объясняется тем, что, во-первых, сера может образовывать более двух связей с другими атомами и, во-вторых, существуют два типа связей между атомами серы и кислорода, на чем мы остановимся подробнее в разд. 24.3. Пока же одну из них мы будем называть «обычной» σ-связью (S—O), а другую — семиполярной связью ($\overset{\oplus}{S}—\overset{\ominus}{O}$) *.

Интересно проследить за тем, как, присоединяя или внедряя атомы кислорода, можно из простого соединения (например, фенилсульфида) получить сразу шесть устойчивых сераорганических соединений. Подобный способ может помочь запомнить структуры этих соединений, однако боль-

* В настоящее время чаще изображают кислородные производные серы с обычными двойными, а не с семиполярными связями, что и принято нами в данном переводе.— *Прим. ред.*

Таблица 24-1

Органические соединения серы[а]

Соединение	Название	
	по номенклатуре	тривиальное
CH_3-S-H	Метантиол	Метилмеркаптан
CH_3-S-CH_3	Метилтиометан	**Диметилсульфид**; диметиловый тиоэфир; 2-тиапропан[б], метилсульфид
$CH_3-S-S-CH_3$	Метилдитиометан	**Диметилдисульфид**, метилдисульфид
$CH_3-\overset{CH_3}{\overset{\vert}{S^{\oplus}}}-CH_3\ Cl^{\ominus}$	Триметилсульфонийхлорид	
$CH_3-S-O-CH_3$	Метилметансульфенат	
$CH_3-S-O-H$	Метансульфеновая кислота	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\Vert}{S}}-CH_3$	Метилсульфинилметан	**Диметилсульфоксид**, ДМСО
$CH_3-\overset{O}{\overset{\Vert}{S}}-OH$	Метансульфиновая кислота	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\Vert}{S}}-Cl$	Метансульфинилхлорид	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\Vert}{S}}-OCH_3$	Метилметансульфинат	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\Vert}{\underset{\underset{O}{\Vert}}{S}}}-CH_3$	Метилсульфометан	**Диметилсульфон**
$CH_3-\overset{O}{\overset{\Vert}{\underset{\underset{O}{\Vert}}{S}}}-Cl$	Метансульфохлорид	
$CH_3O-\overset{O}{\overset{\Vert}{S}}-OCH_3$	Диметилсульфит[в]	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\Vert}{\underset{\underset{O}{\Vert}}{S}}}-OH$	Метансульфокислота	
$CH_3-\overset{O}{\overset{\Vert}{\underset{\underset{O}{\Vert}}{S}}}-O-CH_3$	Метилметансульфонат	
$CH_3O-\overset{O}{\overset{\Vert}{\underset{\underset{O}{\Vert}}{S}}}-OCH_3$	Диметилсульфат[в]	

[а] Обычно употребляемое название выделено жирным шрифтом.

[б] Приставка *тиа* указывает на замещение углеводородного фрагмента атомом серы.

[в] Это соединение включено в таблицу из-за его важности, хотя в нем и нет связей C—S.

шинство соединений получить указанным путем в лаборатории нельзя.

дифенилсульфоксид

дифенилсульфон ← дифенилсульфид → фенилбензолсульфенат

фенилбензолсульфонат ← дифенилсульфид → фенилбензолсульфинат

---

1. Нарисуйте структуры всех органических соединений серы, которые могут быть выведены из метилфенилсульфида ($CH_3SC_6H_5$) путем присоединения и (или) введения атома кислорода. (*Примечание*: в данном случае должно быть больше структур, чем в случае дифенилсульфида.)

СЕРАОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОРОДНЫЕ КИСЛОТЫ. Чтобы вам легче было разобраться в табл. 24-1, советуем взять тиол и, присоединяя или вводя в его молекулу атомы кислорода, получить из него несколько соединений, как это было уже проделано с дифенилсульфидом. Это даст три кислородные кислоты.

$$R\text{—}SH \xrightarrow{[O]} R\text{—}S\text{—}O\text{—}H \xrightarrow{[O]} R\text{—}S(=O)\text{—}O\text{—}H \xrightarrow{[O]} R\text{—}S(=O)_2\text{—}OH$$

тиол; сульфеновая кислота; сульфиновая кислота; сульфокислота

Каждая из этих кислот может послужить основой нескольких производных. Все эти соединения, приведенные ниже, были получены и выделены.

$R\text{—}S\text{—}Cl$ сульфенилхлорид	$R\text{—}S(=O)\text{—}Cl$ сульфинилхлорид	$R\text{—}S(=O)_2\text{—}Cl$ сульфохлорид
$R\text{—}S\text{—}NR'_2$ сульфенамид	$R\text{—}S(=O)\text{—}NR'_2$ сульфинамид	$R\text{—}S(=O)_2\text{—}NR'_2$ сульфонамид
$R\text{—}S\text{—}O\text{—}R'$ эфир сульфеновой кислоты	$R\text{—}S(=O)\text{—}OR'$ эфир сульфиновой кислоты	$R\text{—}S(=O)_2\text{—}OR'$ эфир сульфокислоты

Иногда органические соединения серы обозначают следующим образом: к названию соответствующих кислородсодержащих аналогов добавляют при-

ставку *тио-* (или *ти*). Например, серный аналог анизола ($C_6H_5OCH_3$) называется тиоанизолом ($C_6H_5SCH_3$), а серные аналоги 1,3-диоксолана и 1,4-диоксана — 1,3-дитиоланом и 1,4-дитианом.

1,3-диоксолан 1,3-дитиолан 1,4-диоксан 1,4-дитиан

Если метиленовая или метиновая группа углеводорода замещена атомом серы, то добавляют приставку *тиа* к названию соответствующего углеводорода, например

$CH_3CH_2SCH_3$	$CH_3SCH_2CH_2CH(CH_3)_2$	$CH_3SCH_2SCH_3$
2-тиабутан	5-метил-2-тиагексан	2,4-дитиапентан

Таким же образом обозначают сульфоксиды [RS(O)R'] и сульфоны [$RS(O)_2R'$], указывая дополнительно число и положение атомов кислорода. В качестве примера ниже приведены три оксида 2,5-дитиагексана.

$CH_3{-}S(=O){-}CH_2CH_2{-}S{-}CH_3$
2,5-дитиагексан-2-оксид (сульфоксид)

$CH_3{-}S(=O)_2{-}CH_2CH_2{-}S{-}CH_3$
2,5-дитиагексан-2,2-диоксид (сульфон)

$CH_3{-}S(=O){-}CH_2CH_2{-}S(=O){-}CH_3$
2,5-дитиагексан-2,5-диоксид (дисульфоксид)

---

2. Назовите функциональные группы в приведенных ниже соединениях:

а) $CH_3{-}S(=O)_2{-}CH_3$

б) нафтил$-O{-}S(=O)_2{-}CH_3$

в) 1,4-дитиан-1-оксид (S=O)

г) $C_6H_5{-}S(=O){-}O{-}CH_3$

д) $C_6H_5{-}S(=O){-}CH_2{-}S{-}C_6H_5$

е) $C_6H_5{-}S{-}O{-}C_6H_5$

ж) $CH_3{-}S{-}S{-}C_6H_5$

з) $CH_3{-}S(=O){-}S{-}CH_3$

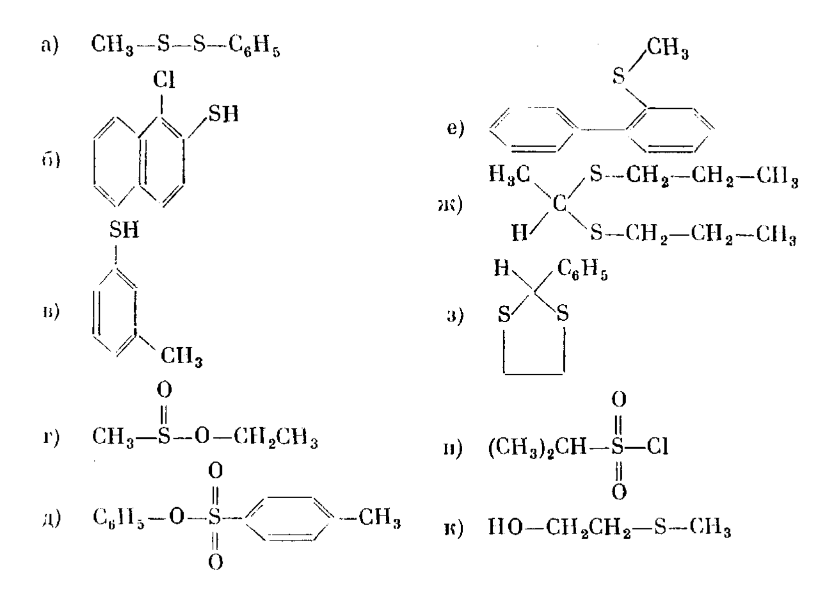
и)

к) $CH_3{-}S(=O)_2{-}S{-}CH_3$ (догадайтесь)

л) нафтил$-SH$

м) $C_6H_5{-}S(=O){-}Cl$

3. Назовите представленные ниже соединения:



24.3. ОБРАЗОВАНИЕ СВЯЗЕЙ В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ СЕРЫ

Валентный угол в сероводороде равен 92°, что свидетельствует об отсутствии гибридизации связей серы в этом соединении. По мере возрастания степени алкилирования вокруг атома серы валентный угол меняется, поскольку гибридизация становится $3sp^3$. Как показал рентгеноструктурный анализ солей сульфония, они обладают не плоской, а пирамидальной формой с атомом серы в вершине пирамиды, что обусловлено sp^3-гибридизацией этого атома.

H_2S	H_3C—S—H	H_3C—S—CH_3	$(CH_3)_3S^{\oplus}$ $Cl^{\ominus}$
92°	100°	105°	104°
сероводород	метантиол	диметилсульфид	триметилсульфонийхлорид

ОБРАЗОВАНИЕ КРАТНЫХ СВЯЗЕЙ — СЛАБЫХ π-СВЯЗЕЙ. Кратные связи, образуемые серой, в отличие от ее простых связей представляют большой теоретический интерес. Одним из доказательств того, что π-связи (образуемые при перекрывании двух *p*-орбиталей) элементов второго и третьего периодов отличаются очень небольшой устойчивостью, служит высокая реакционная способность тиокетонов. *Чем объясняется столь низкая устойчивость связи C=S?*

Форма орбиталей 2*s*, 2*p*, 3*s* и 3*p*, а также знаки долей показаны на рис. 24-1. У тиокарбонильной группы (>C=S) должно произойти перекрывание орбиталей C2*p* и S3*p* для того, чтобы образовалась π-связь. Эта связь

будет неустойчивой, так как одна доля $2p$-орбитали взаимодействует с долей, имеющей противоположный знак, с каждой «стороны» $3p$-орбитали (рис. 24-2). (Напомним, что для образования устойчивой связи требуется взаимодействие

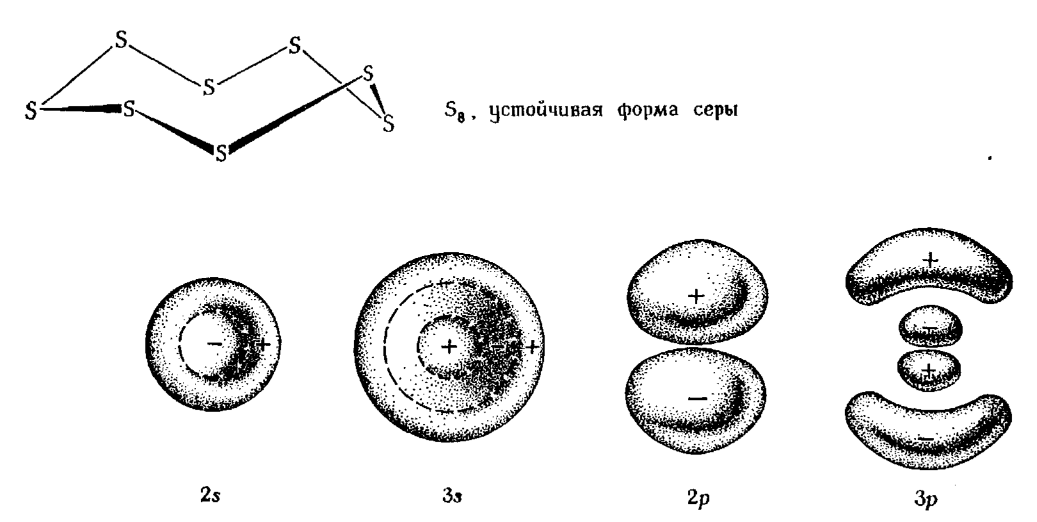


Рис. 24-1. Форма s- и p-орбиталей второго и третьего главных уровней.
Контурами обозначены линии 95%-ной вероятности.

долей с одним и тем же знаком.) Кроме того, «размеры» $2p$-орбиталей меньше, чем $3p$-орбиталей. Это также снижает эффективное взаимодействие $C2p$- и $S3p$-орбиталей.

Возникающая при перекрывании двух $3p$-орбиталей π-связь тоже будет слабой, поскольку форма «наружных» долей снижает степень перекрывания

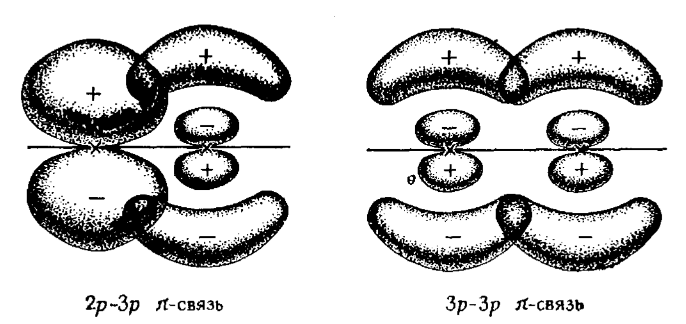


Рис. 24-2. Образование π-связей между $2p$- и $3p$-орбиталями (слева) и между двумя $3p$-орбиталями (справа).
Горизонтальная линия — ось, проходящая через ядра, которые обозначены знаком ×.

орбиталей. Кроме того, увеличенное расстояние между ядрами ухудшает взаимодействие между ними и парой π-электронов (рис. 24-2).

Слабая π-связь, образующаяся в результате перекрывания двух $3p$-орбиталей, помогает понять, почему самая устойчивая форма кислорода содержит π-связи (гл. 2), а наиболее устойчивой формой серы является восьмичленный цикл, где этих связей нет.

ОБРАЗОВАНИЕ КРАТНЫХ СВЯЗЕЙ С УЧАСТИЕМ d-ОРБИТАЛЕЙ. В атоме серы содержится пять доступных $3d$-орбиталей, которые могут участвовать в образовании кратных связей (рис. 24-3). Как правило, две из этих орбиталей (d_{z^2} и $d_{x^2-y^2}$) принимают участие в образовании σ-связи, а остальные три d_{xz}, d_{yz} и d_{xy} — в образовании π-связи.

d_{xz}-, d_{yz}- и d_{xy}-орбитали используются в образовании π-связи по двум причинам *. Во-первых, они направлены, хотя бы частично, в сторону *p*-орбиталей связанного с серой атома, и, во-вторых, их доли имеют подходящие знаки для подобного связывания. В приведенных ниже примерах

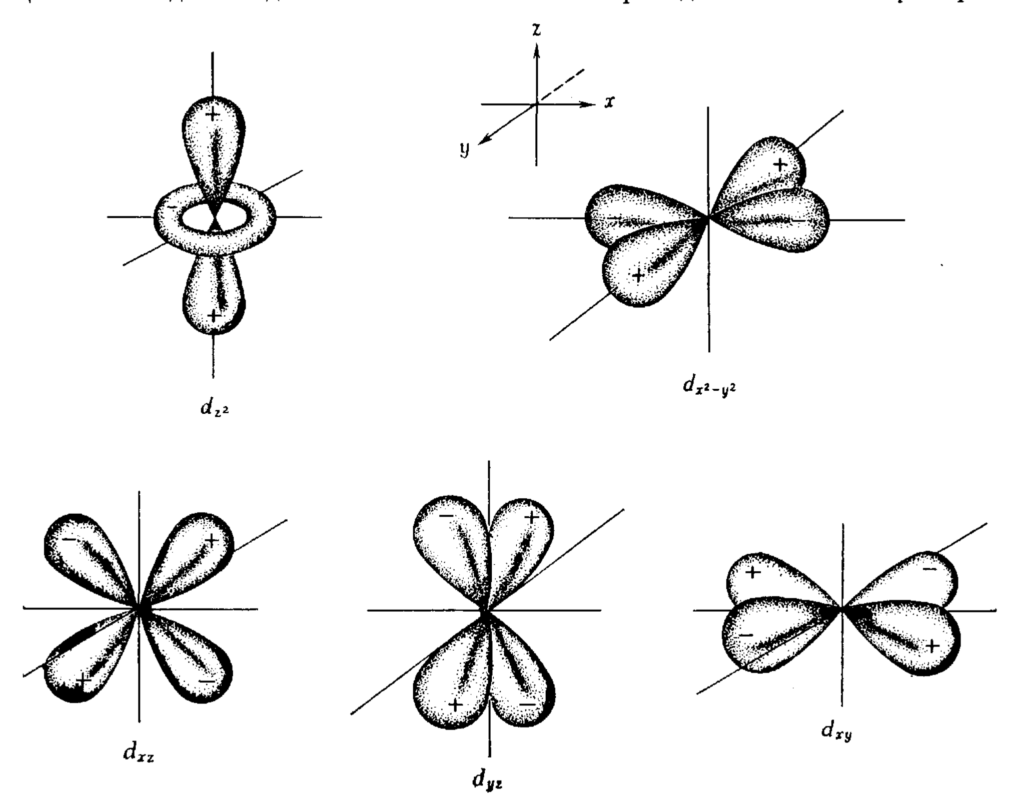
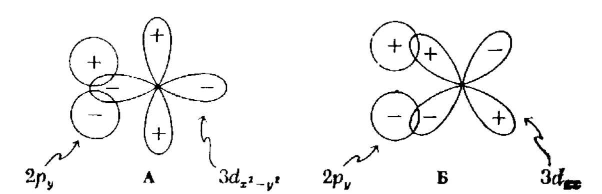


Рис. 24-3. Пять 3*d*-орбиталей.

Обратите внимание на то, что $d_{x^2-y^2}$-орбитали направлены вдоль осей *x* и *y*, а орбитали d_{xz}, d_{yz} и d_{xy} расположены между осями. Именно эти три орбиты чаще всего принимают участие в образовании π-связей.

только во втором случае (Б) образуется π-связь при перекрывании *p*- и *d*-орбиталей, так как для этого требуется, чтобы взаимодействующие доли имели один и тот же знак.



Опираясь на сделанные выводы, рассмотрим строение связей сера — кислород в эфирах сульфиновой кислоты R—S(O)—OR′. В эфире сульфиновой кислоты имеются два типа связей между атомами кислорода и серы.

* Некоторые химики оспаривают необходимость участия *d*-орбиталей в связывании в органических соединениях серы. Однако этот вопрос слишком широк, чтобы здесь его обсуждать.

Простая связь возникает в результате перекрывания sp^3-орбиталей этих двух атомов.

$$\overset{\ominus}{:}\ddot{O}: \quad R-\overset{\oplus}{S}-\ddot{O}-R' \qquad \sigma_{3sp^3-2sp^3}$$

эфир сульфиновой кислоты

Другую связь между атомами кислорода и серы в этом эфире иногда пишут в форме с разделением зарядов. Как было выяснено, на самом деле эта связь состоит из одной σ-связи и двух π-связей. При образовании π-связей происходит заполнение свободных, соответствующим образом ориентированных d-орбиталей атома серы двумя парами электронов атома кислорода. Это явление получило название *pπ—dπ-связывания*. σ- и π-Вклады в связь

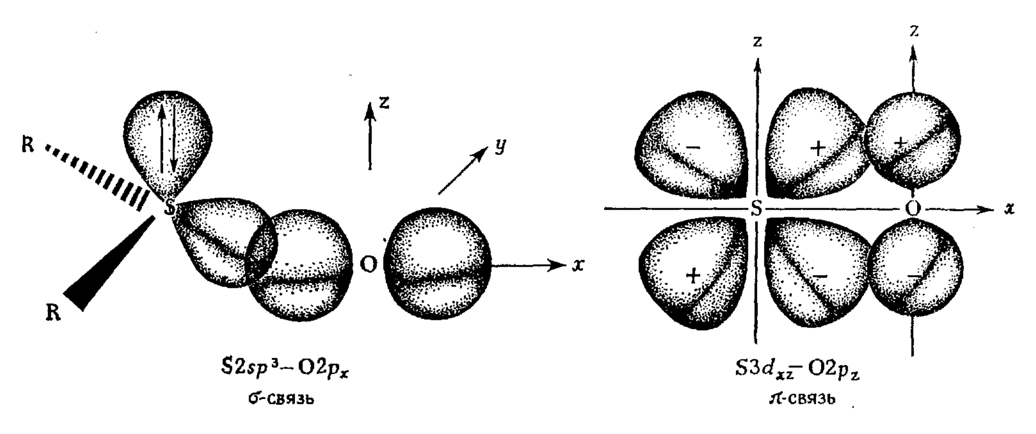


Рис. 24-4. Образование связей в сульфинильной (сульфоксидной) группе.

Поскольку $2p_y$- и $2p_z$-орбитали атома кислорода не участвуют в образовании σ-связи, они для простоты не показаны. На рисунке дана одна π-связь. $2p_y$-Орбиталь атома кислорода перекрывается с d_{xy}-орбиталью атома серы, образуя вторую π-связь. Эта вторая π-связь не изображена, так как достаточно обозначить вертикальные оси на рисунке буквой «y» (вместо «z») и мы получим эту связь. Таким образом, хотя орбитали $2p_y$ и $2p_z$ кислорода не заняты в образовании σ-связи, обе они участвуют в возникновении π-связи. Именно эти две орбитали являются донорами электронов, которые заполняют свободные $3d$-рбитали атома серы.

кислород — сера показаны на рис. 24-4. Связь между атомами серы и кислорода в этом случае можно рассматривать как резонансный гибрид трех структур. Как показали исследования дипольного момента, наиболее важна из них структура 1.

$$\overset{\oplus}{S}-\ddot{O}:^{\ominus} \;(:\ddot{O}:) \quad \leftrightarrow \quad :S=\ddot{O} \;(:\ddot{O}:) \quad \leftrightarrow \quad :\overset{\ominus}{S}=\overset{\oplus}{O}: \;(:\ddot{O}:)$$

1 2 3

Образование подобного типа связей объясняет также повышенную кислотность атомов водорода при атоме углерода, стоящем рядом с атомом серы. Карбанионы в α-положении по отношению к атому серы легко возникают и обладают достаточной устойчивостью, что позволяет ионам триметилсуль-

фония быстро включать дейтерий, хотя ионы тетраметиламмония в таких же условиях на это не способны.

$$H_3C-\overset{\oplus}{\ddot{S}}(CH_3)-CH_3 \xrightarrow[D_2O]{DO^{\ominus}} H_3C-\overset{\oplus}{\ddot{S}}(CH_3)-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H_2 \longleftrightarrow H_3C-\ddot{S}(CH_3)=CH_2$$

$$\xrightarrow[-OD^{\ominus}]{D_2O} H_3C-\overset{\oplus}{\ddot{S}}(CH_3)-CH_2D$$

$$\overset{\oplus}{N}(CH_3)_4 \xrightarrow[D_2O]{OD^{\ominus}} \text{реакция не идет}$$

Образование двойных связей между элементами второго периода периодической системы возможно только при плоской геометрии, что мы и имеем, например, в молекулах ацетона и этилена. Образование кратных связей при участии d-орбиталей не обусловлено столь жесткими требованиями, и конфигурация соединений серы с такими связями не обязательно должна быть плоской. Для ясности ниже сравнивается геометрия молекул ацетона и диметилсульфоксида.

H_3C ←120°, 120° C=Ö: , H_3C — ацетон (плоская форма)

H_3C—$S^{\oplus}$—Ö:$^{\ominus}$, H_3C; 100°, ←107° — диметилсульфоксид (пирамидальная форма)

Образование связей в сульфонах и сульфокислотах представляет собой еще более сложное явление. Впрочем, его рассмотрение уже не входит в задачи настоящего учебника.

---

4. Ион тетраметиламмония не реагирует с $D_2O/OD^{\ominus}$, в то время как ион триметилсульфония быстро обменивает свои протоны на дейтерий в реакционной смеси. Чем объясняется это различие?

5. В случае приведенного ниже соединения получен только один энантиомер. Согласуется ли это с плоской геометрией молекулы? Объясните.

$$C_6H_5-\overset{\oplus}{\ddot{S}}(\ddot{O}:^{\ominus})-CH_3$$

24.4. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И РЕАКЦИИ — ОБЩИЙ ОБЗОР

В этом разделе мы ознакомимся с общими методами получения наиболее распространенных органических соединений серы.

ТИОЛЫ. *Арилтиолы* или **тиофенолы** можно легко синтезировать при помощи двухстадийного процесса, в котором исходным продуктом служит ароматический углеводород. Поскольку синтез начинается с электрофильного ароматического замещения, для его протекания необходимо наличие в исходном углеводороде заместителей с нужной ориентирующей способно-

стью. В приведенной ниже схеме образующийся сульфонилхлорид восстанавливают до соответствующего тиола цинком и кислотой.

Общая схема реакции:

$$Ar{-}H \xrightarrow{ClSO_3-H} Ar{-}SO_2Cl \xrightarrow[H^{\oplus}]{Zn} Ar{-}SH$$

Пример:

$$CH_3{-}C_6H_4{-}CH_3 \xrightarrow{ClSO_3H} CH_3{-}C_6H_3(SO_2Cl){-}CH_3 \xrightarrow[HCl]{Zn} CH_3{-}C_6H_3(SH){-}CH_3$$

2,5-диметилтиофенол

При всех достоинствах этого синтеза он применим только к таким субстратам, как, например, алкил- или арилбензолы, которые во всех других отношениях инертны к хлорсульфокислоте и восстанавливающей среде. Более общая реакция основана на связывании арил-катиона, возникающего при разложении соли диазония, с этилксантогенатом калия $K^{\oplus}C_2H_5OCS_2^{\ominus}$. В результате образуется арилэтилксантогенат, который при нагревании в водном растворе щелочи подвергается гидролизу до соли тиола; подкисление дает требуемый тиол.

Общая последовательность реакций:

$$Ar{-}NH_2 \xrightarrow[0-5^{\circ}C]{[HONO]} Ar{-}N_2^{\oplus} \xrightarrow[\text{нагревание}]{} Ar^{\oplus} + N_2$$

$$Ar^{\oplus} + K^{\oplus}S^{\ominus}{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}OC_2H_5 \longrightarrow Ar{-}S{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}OC_2H_5$$

этилксантогенат калия

$$Ar{-}S{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}OC_2H_5 \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}} Ar{-}S^{\ominus} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} Ar{-}SH$$

арилтиолят арилтиол

Пример:

$$m\text{-}H_3C{-}C_6H_4{-}NH_2 \xrightarrow[H_3O^{\oplus},\ 0^{\circ}C]{NaNO_2} \xrightarrow[\text{нагревание}]{K^{\oplus}S^{\ominus}{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}OC_2H_5} \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} m\text{-}H_3C{-}C_6H_4{-}SH \quad (75\%)$$

м-тиокрезол

Механизм:

$$H_3C{-}C_6H_4{-}NH_2 \xrightarrow[H_3O^{\oplus}/0^{\circ}C]{NaNO_2} H_3C{-}C_6H_4{-}N_2^{\oplus}$$

$$CH_3{-}C_6H_4{-}\overset{\oplus}{N_2} + K^{\oplus}\,{:}\overset{\ominus}{\underset{..}{S}}{-}\overset{\overset{:S:}{\|}}{C}{-}\underset{..}{\overset{..}{O}}{-}CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{-N_2} CH_3{-}C_6H_4{-}S{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}O{-}CH_2CH_3$$

этилксантогенат калия *м*-толил-*О*-этилдитиокарбонат

$$CH_3{-}C_6H_4{-}S{-}\overset{\overset{S}{\|}}{C}{-}O{-}CH_2CH_3 \;(+\,HO^{\ominus}) \longrightarrow CH_3{-}C_6H_4{-}S{-}\overset{\overset{S^{\ominus}}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}{-}OCH_2CH_3$$

$$\longrightarrow CH_3C_6H_4S^{\ominus} + HO{-}C({=}S){-}OC_2H_5$$

$$CH_3C_6H_4S^{\ominus} \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3C_6H_4SH \qquad HO{-}C({=}S){-}OC_2H_5 \longrightarrow O{=}C{=}S + C_2H_5OH$$

Алкилтиолы можно получать из алкилгалогенидов. Для этого достаточно превратить галогенид в соль S-алкилизотиурония* и подвергнуть ее гидролизу до соответствующего тиола. Соли S-алкилизотиурония получают при взаимодействии алкилгалогенидов с тиомочевиной за счет нуклеофильной атаки атома серы тиомочевины на атом углерода связи С—Х.

Общая схема реакции:

$$H_2N{-}C({=}S){-}NH_2 + R{-}X \longrightarrow H_2N{-}C({=}\overset{\oplus}{S}{-}R){-}NH_2X^{\ominus} \xrightarrow{KOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} RSH$$

тиомочевина — соль S-алкилизотиурония

Механизм гидролиза:

$$(H_2N)_2C{=}\ddot{S}: + R{-}X \rightarrow H_2\overset{\oplus}{N}{=}C(:NH_2){-}\ddot{S}{-}R\ X^{\ominus}$$

тиомочевина — соль S-алкилизотиурония

$$H_2N{-}C(SR){=}\overset{\oplus}{N}H_2 + :\ddot{O}H^{\ominus} \xrightarrow{-H_2O} H_2N{-}C(SR){=}N{-}H\ \ {}^{\ominus}:\ddot{O}H \xrightarrow{-H_2O} H_2N{-}C{\equiv}N + RS^{\ominus}$$

цианамид → полимер; $RS^{\ominus} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} RSH$ (тиоалкан)

Примеры:

$$BrCH_2CH_2Br + (H_2N)_2C{=}S \xrightarrow{KOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} HSCH_2CH_2SH \quad (60\%)$$

1,2-этандитиол

$$HO(CH_2)_3Cl + (H_2N)_2C{=}S \xrightarrow{KOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} HO(CH_2)_3SH \quad (45\%)$$

3-оксипропантиол

$$ClCH_2CH_2CO_2H + (H_2N)_2C{=}S \xrightarrow{KOH} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} HSCH_2CH_2CO_2H \quad (70\%)$$

3-меркаптопропионовая кислота

Эти реакции с механизмом S_N2 (алкилгалогенид + тиомочевина) непригодны для получения третичных тиолов [например, *трет*-бутилмеркаптана $(CH_3)_3CSH$]. Третичные тиолы, впрочем как вторичные и первичные, могут быть получены реакцией реактива Гриньяра с серой.

---

* Ее называют также солью тиоурония, тиурония и изотиурония.

22—01001

Общая схема реакции:

$$R{-}MgX + S_8 \longrightarrow \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} RSH$$

Пример:

$$(CH_3)_3CBr + Mg \longrightarrow \xrightarrow{S_8} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} (CH_3)_3CSH \quad (\sim 50\%)$$

ДИСУЛЬФИДЫ. В мягких условиях тиольная группа, которую биохимики называют обычно *сульфгидрильной*, окисляется с образованием дисульфидов. В качестве окислителя в лабораторных условиях, как правило, применяют иод. Эта реакция идет быстро, почти с количественным выходом, и дает производные как алкил-, так и арилтиолов.

Общая схема реакции:

$$2RSH + I_2 \xrightarrow[25^\circ C]{C_2H_5OH/H_2O} RS{-}SR + 2HI$$

Пример:

$$C_6H_5SH \xrightarrow{I_2} C_6H_5S{-}SC_6H_5 \quad (85\%)$$

дифенилдисульфид

Не рекомендуется проводить реакцию в жестких условиях и использовать сильные окислители, например перманганат калия, поскольку тиолы окисляются при этом до сульфокислот.

$$RSH \xrightarrow[H_2O/\text{нагревание}]{KMnO_4} RSO_3H$$

---

6. Несимметричные дисульфиды (R—S—S—R′) получают взаимодействием солей тиола (тиолята натрия) с сульфенилгалогенидом (R—S—Cl). Предложите механизм этой реакции.

$$R{-}S{-}H \xrightarrow[-H_2]{NaH} RS^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow[-NaCl]{R'SCl} R{-}S{-}S{-}R'$$

При восстановлении дисульфидной связи алюмогидридом лития или смесью цинка и кислоты образуются две молекулы тиола. Однако этот метод редко применяют для синтеза тиолов, а наоборот, дисульфиды получают из тиолов.

$$RS{-}SR \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} 2RSH$$

СУЛЬФИДЫ. Сульфиды получают обычно при взаимодействии солей тиолов и алкилгалогенидов. Эта реакция аналогична синтезу простых эфиров по Вильямсону (т. 1, разд. 11.3)

$$RO^{\ominus} + R'{-}Cl \xrightarrow{S_N2} R{-}O{-}R' + Cl^{\ominus} \quad \text{синтез эфиров по Вильямсону}$$

$$RS^{\ominus} + R'{-}Cl \xrightarrow{S_N2} R{-}S{-}R' + Cl^{\ominus} \quad \text{синтез сульфидов}$$

Для этой реакции существуют те же ограничения, что и для других реакций с механизмом S_N2 (т. 1, разд. 5.2). Так, например, она не годится для получения диарилсульфидов Ar—S—Ar, которые синтезируют, действуя реактивами Гриньяра на диарилдисульфиды. Эта реакция может быть

использована для синтеза сульфидов, получить которые по описанной выше S_N2-реакции нелегко.

Общая схема реакции:

$$R{-}MgX + R'{-}S{-}S{-}R' \xrightarrow{\text{эфир}} R{-}S{-}R' + R'S^{\ominus}\ Mg^{\oplus}X$$

Примеры:

$$C_6H_5MgCl + (2\text{-}CH_3C_6H_4){-}S{-}S{-}(C_6H_4\text{-}2\text{-}CH_3) \xrightarrow{\text{ТГФ}} C_6H_5{-}S{-}(C_6H_4\text{-}2\text{-}CH_3) \quad (80\%)$$

$$(CH_3)_3CMgBr + C_6H_5{-}S{-}S{-}C_6H_5 \xrightarrow{\text{ТГФ}} (CH_3)_3C{-}S{-}C_6H_5 \quad (65\%)$$

ЭПИСУЛЬФИДЫ. Эписульфиды — серные аналоги эпоксидов — синтезируют, действуя на эпоксиды (или карбонаты) тиоцианат-ионом $NCS^{\ominus}$. Эта реакция является стереоспецифической: из *цис*-эпоксида образуется *цис*-эписульфид, а из *транс*-эпоксида — *транс*-эписульфид.

Суммарное уравнение:

$$RHC\overset{O}{\triangle}CRH + NCS^{\ominus} \rightarrow RHC\overset{S}{\triangle}CRH + NCO^{\ominus}$$

Механизм:

$$H{-}C(R)\overset{\ddot{O}}{\triangle}C(R){-}H + :N{\equiv}C{-}\ddot{S}:^{\ominus} \rightarrow H{-}C(R)(:\ddot{O}:^{\ominus}){-}C(H)(R){-}\ddot{S}{-}C{\equiv}N: \rightarrow$$
$$\rightarrow \text{(цикл: } {}^{\ominus}:\ddot{O}\cdots C(\equiv\ddot{N})\cdots :S: \text{)} \rightarrow \text{(цикл с } :N:^{\ominus}{-}C \text{)} \rightarrow H{-}C(R)(:\ddot{O}{-}C{\equiv}\ddot{N}){-}C(R)(H){-}:\ddot{S}:^{\ominus} \rightarrow$$
$$\rightarrow H{-}C(R)(:\ddot{O}{-}C{\equiv}\ddot{N}){-}C(H)(R){-}:\ddot{S}:^{\ominus} \xrightarrow{-NCO^{\ominus}} R{-}C(H)\overset{}{\underset{\ddot{S}}{\triangle}}C(H){-}R$$

При взаимодействии эписульфидов с нуклеофильными агентами кольцо при атоме серы раскрывается. В этом отношении эписульфиды напоминают эпоксиды. Реакции эписульфидов с реактивами Гриньяра или алюмогидридом лития являются удобными для синтеза тиолов.

Общие схемы реакций:

$$>C\overset{S}{\triangle}C< + RMgX \rightarrow \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}SH$$

$$>C\overset{S}{\triangle}C< + LiAlH_4 \rightarrow \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}SH$$

Примеры:

$$CH_3MgBr + \text{(циклогексен-сульфид)} \rightarrow \text{(2-метилциклогексил-}\overset{\ominus}{S}\overset{\oplus}{Mg}Br) \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \text{(2-метилциклогексантиол, CH}_3\text{, SH)}$$

$$\underset{CH_2-CH_2}{\overset{S}{\triangle}} \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} CH_3CH_2SH$$

---

7. **Установите структуру соединений, обозначенных буквами в следующих схемах:**

а) $A + C_6H_5CO_3H \xrightarrow[25°C]{CH_2Cl_2} Б(C_6H_{10}O) \xrightarrow{^{\ominus}SCN}$

$\rightarrow В(C_6H_{10}S) \xrightarrow{LiAlH_4} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ (циклогексентиол, SH)

б) $Г + {}^{\ominus}SCN \rightarrow Д(C_8H_8S) \xrightarrow{C_6H_5MgCl} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ $C_6H_5-\underset{H}{\overset{SH}{C}}-CH_2-C_6H_5$

СУЛЬФОНИЕВЫЕ СОЛИ. Сульфиды реагируют как нуклеофильные агенты с алкилгалогенидами и алкилтозилатами с образованием сульфониевых солей. Галогениды сульфония представляют собой устойчивые кристаллические соединения. (Своей устойчивостью сульфониевые соли резко отличаются от неустойчивых кислородных аналогов, обладающих высокой реакционной способностью.)

Общая схема реакции:

$$R-S-R + R'-X \rightarrow R-\overset{R'}{\underset{\oplus}{S}}-R\ X^{\ominus}$$

соль сульфония

Пример:

$$CH_3CH_2Cl + CH_3S(CH_2)_4CH_3 \rightarrow CH_3CH_2-\overset{CH_3}{\underset{\oplus}{S}}-(CH_2)_4CH_3\ Cl^{\ominus}$$

метилэтилпентилсульфоний-
хлорид

Галогениды сульфония реагируют с влажной окисью серебра, давая гидроксиды сульфония, которые при нагревании разлагаются с образованием алкена, сульфида и воды. Эта *E2-реакция* аналогична разложению гидроксидов алкиламмония при нагревании (отщепление по Гофману).

$$C_6H_5SC_2H_5 + CH_3I \rightarrow C_6H_5\overset{\oplus}{S}(CH_3)C_2H_5\ I^{\ominus} \xrightarrow[-AgI]{Ag_2O/H_2O} C_6H_5\overset{\oplus}{S}(CH_3)C_2H_5\ OH^{\ominus}$$

$$C_6H_5-\overset{CH_3}{\underset{\oplus}{S}}-CH_2-CH_2-H\ {}^{\ominus}OH \xrightarrow{150°C} C_6H_5-S-CH_3 + H_2C=CH_2 + H_2O$$

СУЛЬФОКСИДЫ. Прямой метод получения сульфоксидов состоит в окислении соответствующего сульфида:

$$\underset{\text{сульфид}}{R{-}S{-}R\ (\text{или } R')} \xrightarrow{[O]} \underset{\text{сульфоксид}}{R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}R\ (\text{или } R')}$$

Наряду с 30%-ным раствором пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте в настоящее время все большее применение в качестве окислителей при синтезе сульфоксидов находят тетраоксид азота N_2O_4, натриевая соль метаиодной кислоты $NaIO_4$ и *м*-хлорнадбензойная кислота, так как в этих случаях легче контролировать реакцию, не давая сульфоксидам окислиться дальше до сульфонов.

$$\underset{\text{диэтилсульфид}}{CH_3CH_2{-}S{-}CH_2CH_3} \xrightarrow[0^\circ C]{N_2O_4/CHCl_3} \underset{\text{диэтилсульфоксид}}{CH_3CH_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}CH_2CH_3} \quad (98\%)$$

тиантрен —(м-$ClC_6H_4CO_3H$, $CH_2Cl_2/0^\circ C$)→ монооксид тиантрена (80%)

Другой важный метод синтеза сульфоксидов заключается в том, что на эфир сульфиновой кислоты действуют реактивом Гриньяра.

$$\underset{\text{эфир сульфиновой кислоты}}{R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}O{-}R'} + R''MgX \xrightarrow[10^\circ C]{\text{эфир}} \underset{\text{сульфоксид}}{R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}R''} + R'OMgX$$

В этом синтезе реактив Гриньяра используется дважды: на стадии, приведенной выше, и на более ранней стадии при получении сульфиновой кислоты. Ниже в качестве иллюстрации приведен синтез метил-*п*-толилсульфоксида. Стадия 4 этого синтеза показывает, что сульфиновые кислоты, подобно карбоновым кислотам, реагируют с тионилхлоридом, давая соответствующий хлорангидрид.

$$CH_3{-}C_6H_4{-}Br + Mg \xrightarrow[1]{\text{ТГФ}} CH_3{-}C_6H_4{-}MgBr \xrightarrow[2]{SO_2}$$

$$\rightarrow CH_3{-}C_6H_4{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}\overset{\ominus\oplus}{O}MgBr \xrightarrow[3]{\text{разб. } HCl} \underset{\text{п-толуолсульфиновая кислота}}{CH_3{-}C_6H_4{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}OH} \xrightarrow[\text{эфир, } 4]{SOCl_2}$$

$$\rightarrow CH_3{-}C_6H_4{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}Cl \xrightarrow[5]{C_2H_5OH} CH_3{-}C_6H_4{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}OC_2H_5 \xrightarrow[6]{CH_3MgCl}$$

$$\rightarrow \underset{\text{метил-п-толилсульфоксид}}{CH_3{-}C_6H_4{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}CH_3} + C_2H_5OMgCl$$

СУЛЬФОНЫ. Обычно сульфоны синтезируют, окисляя соответствующий сульфид или сульфоксид горячим 30%-ным раствором пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте.

Общая схема реакции:

$$\left.\begin{array}{l} R{-}S{-}R \\ R{-}\underset{\underset{O}{\|}}{S}{-}R \end{array}\right] \xrightarrow[\text{кипячение}]{H_2O_2,\ CH_3COOH} R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}{-}R$$

Пример:

$$CH_3{-}S{-}CH_3 \text{ или } CH_3{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}CH_3 \xrightarrow[\text{кипячение}]{H_2O_2/CH_3COOH} \underset{\text{диметилсульфон}}{CH_3{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}{-}CH_3} \quad (100\%)$$

Сульфоны гораздо устойчивее сульфоксидов, которые легко окисляются до сульфонов и восстанавливаются (цинком и кислотой или алюмогидридом лития) до сульфидов. Сульфоны окисляются с большим трудом, а восстанавливаются только при действии алюмогидрида лития в течение длительного времени при повышенной температуре (около 100 °С).

$$R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}R \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} R{-}S{-}R$$

$$R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}{-}R \xrightarrow[\text{эфир}]{LiAlH_4} \xrightarrow{H_2O} \text{реакция не идет}$$

СУЛЬФОКИСЛОТЫ, МЫЛА И ДЕТЕРГЕНТЫ. О важности сульфокислот свидетельствует уже то, что мы неоднократно упоминали их еще до того, как перешли к рассмотрению органических соединений серы. В гл. 16 мы отмечали, что арилсульфокислоты можно получать при помощи электрофильного ароматического замещения. Образование фенолов при взаимодействии таких сульфокислот с натриевой щелочью обсуждалось в гл. 23. Мы уже несколько раз встречали эфиры сульфокислот в качестве субстратов при нуклеофильном замещении. Синтез сульфамидов, а также их применение для идентификации различных аминов с помощью реакции Гинзберга были описаны в гл. 21. И все-таки о сульфокислотах можно еще многое рассказать. Ниже мы остановимся на использовании солей сульфокислот в качестве моющих веществ, а в конце следующего раздела подробно рассмотрим сульфамиды, обладающие антимикробным действием. Интересно, что в первом случае усилия направлены на то, чтобы соли сульфокислот механически удаляли бактерии; во втором же случае стремились к тому, чтобы сульфамидные препараты обладали антимикробной активностью.

Алифатические сульфокислоты получают окислением тиолов.

$$\text{алкил}{-}SH \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{MnO_4^{\ominus}} \underset{\substack{\text{алифатическая}\\ \text{сульфокислота}}}{\text{алкил}{-}SO_3H}$$

Ароматические сульфоксилоты синтезируют обычно сульфированием соответствующего ароматического углеводорода

$$ArH \xrightarrow[H_2SO_4]{SO_3} Ar{-}SO_3H$$

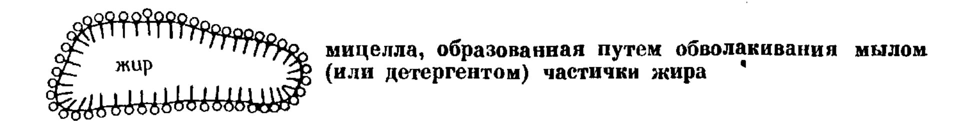
ароматическая сульфокислота

Сульфокислоты находят практическое применение чаще всего в качестве детергентов. Поскольку сульфокислоты обладают ярко выраженными кислотными свойствами, используются их натриевые соли. Нейтральная органическая часть молекулы соли растворима в жировых веществах, а ее ионный конец — в воде. Поэтому соли сульфокислот обеспечивают растворение масел и жиров в воде. Молекулы большинства современных детергентов состоят из ароматического кольца с сульфогруппой и присоединенной к нему длинной алкильной цепочкой.

$$CH_3{-}(CH_2)_n{-}\underset{\substack{|\\ C_6H_4\\ |\\ SO_3^{\ominus}\,Na^{\oplus}}}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}{-}(CH_2)_m{-}CH_3$$

современный детергент ($n + m \approx 12$)

Мыло — это натриевая соль карбоновой кислоты с длинной цепью $Na^{\oplus}{}^{\ominus}O_2C{-}(CH_2)_n{-}CH_3$. Моющее действие и мыла, и детергентов основано на одном и том же принципе. Они как бы обволакивают частичку жира (образуют «мицеллу»). Неполярный конец молекулы растворяется в жире, а полярный — в воде. На рассматриваемом ниже рисунке молекула мыла или детергента обозначается кружочком с хвостиком. Кружок отвечает полярной части молекулы ($—CO_2^{\ominus}Na^{\oplus}$ для мыла и $—SO_3^{\ominus}Na^{\oplus}$ для детергента).



мицелла, образованная путем обволакивания мылом (или детергентом) частички жира

На рис. 24-5 показано взаимодействие между жиром, водой и мылом. В случае детергента картина взаимодействия такая же.

Основное *практическое* различие между мылом и детергентом заключается в неодинаковой растворимости их различных солей. Магниевые и кальциевые соли мыла практически нерастворимы в воде. В так называемой жесткой воде имеется достаточное количество обоих катионов, поэтому при использовании мыла в жесткой воде его магниевые и кальциевые соли выпадают в осадок. Это ограничивает использование для стирки некоторых сортов мыла. Вдобавок на стираемых предметах образуется пленка солей. Детергенты не обладают этими недостатками и успешно заменяют мыло при мытье и стирке.

Детергенты должны легко подвергаться биологическому разложению под действием микроорганизмов. Вот почему при производстве детергентов пришлось отказаться от применения сильно разветвленных алкильных групп, связанных с солью бензолсульфокислоты, в пользу алкильных групп, не содержащих четвертичных атомов углерода. Иначе бактериям будет трудно разлагать («поедать») алкильные группы, в которых атомы углерода не соединены с водородными атомами.

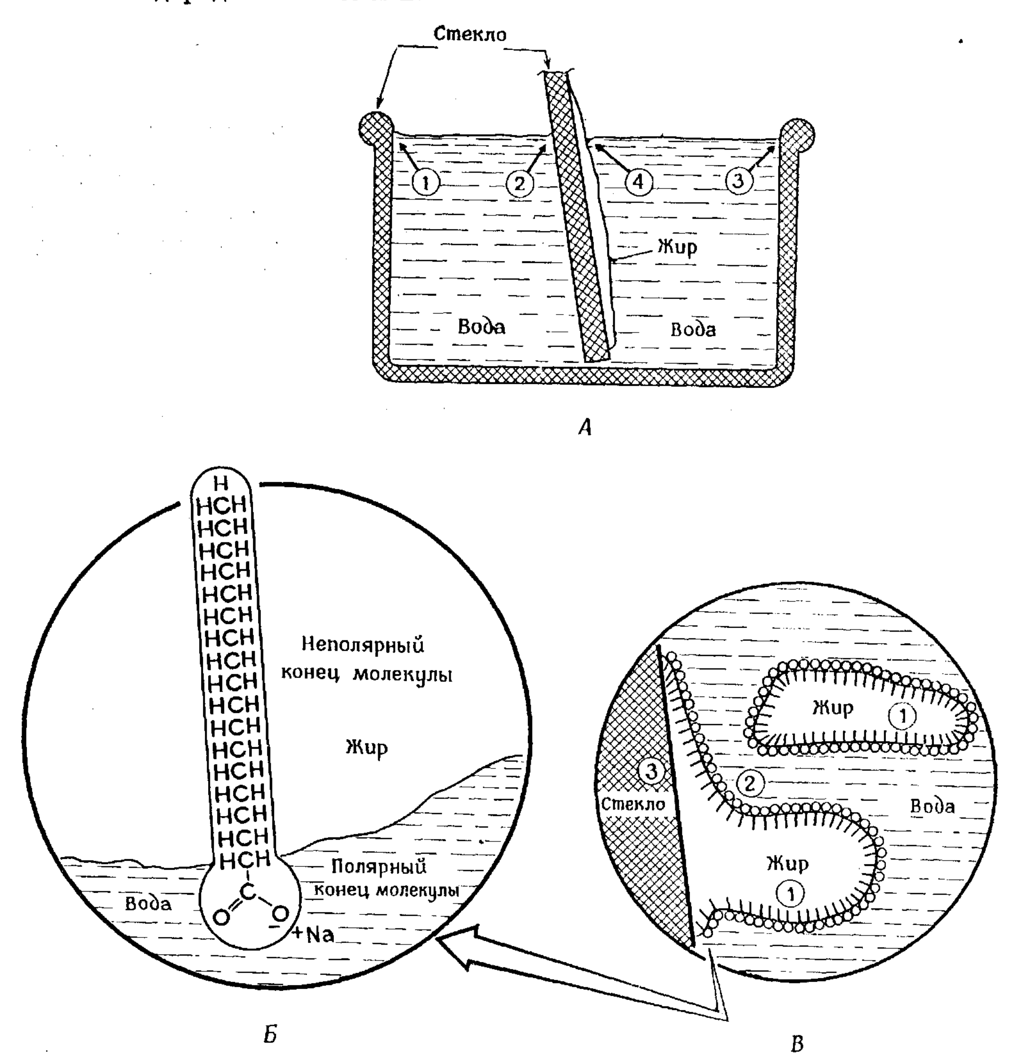


Рис. 24-5. Моющее действие мыла.

А — покрытая жиром стеклянная пластинка опущена в воду. Стекло прекрасно смачивается водой в точках *1*, *2* и *3* (вода даже образует вогнутый мениск вопреки силе тяжести), но не в точке *4*, так как молекулы жира и воды почти не притягиваются друг к другу (вода дает выпуклый мениск рядом с жиром, противодействуя силе, которая стремится сделать поверхность воды горизонтальной). *Б* — молекула мыла состоит из двух частей, одна из которых растворима в жире, а другая — в воде. На поверхности раздела между жиром и водой молекула мыла примет такое положение, что ее углеводородная цепь окажется в жире (неполярные молекулы), а группа $COO^{\ominus}Na^{\oplus}$ — в воде (электрическое взаимодействие между сильно заряженными полярными группами). *В* — в идеальном виде взаимодействие между молекулами жира, воды и мыла можно представить следующим образом: *1* — частица жира окружена со всех сторон молекулами мыла, полярные концы которых испытывают сильное притяжение со стороны молекул воды; *2* — вторая капля жира, которая сейчас оторвется от поверхности стекла; *3* — взаимодействие между жиром и чистым стеклом перед тем, как между ними проникает вода.

$CH_3(CH_2)_4-C(CH_3)_2-CH_2-CH(C_6H_4SO_3^{\ominus}Na^{\oplus})-CH_2CH_3$ этот детергент не разлагается микроорганизмами

$CH_3(CH_2)_6-CH(C_6H_4SO_3^{\ominus}Na^{\oplus})-CH_2CH_3$ этот детергент разлагается микроорганизмами

---

8. Напишите реакции синтеза каждого из представленных ниже соединений, исходя из тиофенола и других необходимых реагентов.

а) $C_6H_5SCH_3$ д) $C_6H_5SSCH_3$
б) $C_6H_5SSC_6H_5$ е) $C_6H_5SO_3H$
в) $C_6H_5S(=O)CH_3$ ж) $C_6H_5SSC(CH_3)_3$
г) $C_6H_5S^{\oplus}(CH_3)_2\ Br^{\ominus}$ з) $C_6H_5SC(CH_3)_3$

9. С помощью каких реакций можно осуществить приведенные ниже превращения? Можно пользоваться любыми необходимыми реагентами, как органическими, так и неорганическими.

а) $CH_2{=}CH-CH_3 \rightarrow CH_3CH_2CH_2SH$
б) $CH_2{=}CH-CH_3 \rightarrow (CH_3)_2CH-S-CH(CH_3)_2$
в) $CH_2{=}CH-CH_3 \rightarrow H_2C-CH-CH_3$ (цикл с S)
г) $CH_2{=}CH-CH_3 \rightarrow CH_3CH_2CH(SH)CH_3$
д) $CH_2{=}CH_2 \rightarrow CH_3CH_2S-S-CH_2CH_3$
е) $C_6H_6 \rightarrow C_6H_5S(=O)_2C_6H_5$
ж) $CH_2{=}C(CH_3)_2 \rightarrow CH_3-S-C(CH_3)_3$
з) $CH_3(CH_2)_6CH{=}CH_2 \rightarrow CH_3(CH_2)_8S(O)OH$
и) $CH_3(CH_2)_6CH{=}CH_2 \rightarrow CH_3(CH_2)_8S(O)_2OH$

10. Может ли из соединения А образоваться оптически активный эписульфид в результате реакции с тиоцианат-ионом? Объясните.

(эпоксид: H, CH_3 / H, C_2H_5)

А

24.5. ХИМИЯ НЕКОТОРЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЫ

В предыдущем разделе мы рассмотрели общие реакции органических соединений серы, а сейчас мы более подробно познакомимся с некоторыми функциональными группами этих соединений.

ГЕМ-**ДИТИОЭФИРЫ.** Подобно тому как кетоны и альдегиды в результате реакции с *виц*-диолами дают 1,3-диоксоланы, при взаимодействии кетонов и альдегидов с *виц*-дитиолами образуются 1,3-дитиоланы.

Общая схема реакции:

$$>C{=}O + HS{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}SH \xrightarrow{H^{\oplus}} >C\langle\begin{matrix}S{-}\overset{|}{C}{-}\\ S{-}\underset{|}{C}{-}\end{matrix}$$

1,3-дитиолан

Пример:

$$CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3 + HS{-}\underset{CH_3}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2SH \xrightarrow{H^{\oplus}} \begin{matrix}CH_3\\ C_2H_5\end{matrix}{>}\overset{2}{C}\langle\begin{matrix}\overset{3}{S}{-}\overset{4}{CH}{-}CH_3\\ \underset{1}{S}{-}\underset{5}{CH_2}\end{matrix}$$

цис- и *транс*-2-этил-2,4-диметил-1,3-дитиолан

1,3-Дитиоланы нередко используют в качестве промежуточных продуктов в процессе превращения карбонильных групп в метиленовые. Эта реакция представляет собой *восстановительное обессеривание* и применима к сульфидам, дисульфидам, сульфоксидам и сульфонам. Восстановление происходит за счет атомов водорода, адсорбированных поверхностью катализатора — никеля Ренея. Вот почему этот процесс называют обессериванием при помощи никеля Ренея.

Общая схема реакции:

$$R{-}S{-}R' \xrightarrow[\text{[H}_2\text{]}]{\text{никель Ренея}} R{-}H + H{-}R'$$

Примеры:

$$C_6H_5{-}CH_2{-}S{-}CH_2{-}C_6H_4{-}CH_3 \xrightarrow[\text{[H}_2\text{]}]{\text{никель Ренея}} C_6H_5{-}CH_3 + CH_3{-}C_6H_4{-}CH_3$$

никель Ренея, $[D_2]$ (стероидный 1,3-дитиолан с группами H_3C, CH_3, O, H → соответствующее 3,3-дидейтеропроизводное с группами D, D)

Карбанионы при атоме C2 дитиоланов образуются очень легко. Они в свою очередь хорошо алкилируются и ацилируются, а при гидролизе дают альдегиды и кетоны. Выходы нередко достигают 80%.

Общая схема реакции:

$$\text{—S—CH}_2\text{—S—} \xrightarrow{n\text{-BuLi}} \left[\text{—S—}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H—S—}\right] \xrightarrow{\text{R—X}} \text{—S—CHR—S—}$$

$$\text{—S—CHR—S—} \xrightarrow{n\text{-BuLi}} \text{—S—}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{R—S—} \xrightarrow{\text{R'—X}} \text{—S—CRR'—S—}$$

$$\text{—S—CHR—S—} \xrightarrow{H_2O,\ HgO,\ HgCl_2} \text{R—CH=O}$$ (альдегид)

Bu=—C_4H_9

$$\text{—S—CRR'—S—} \xrightarrow{H_2O,\ HgO,\ HgCl_2} \text{R—CO—R'}$$ кетон

Пример:

$$\text{1,3-дитиан (C-2: H, H)} \xrightarrow[-30^\circ\,C]{\text{н-}C_4H_9Li/\text{ТГФ}} \text{1,3-дитиан (C-2: H, }:\ominus) \xrightarrow[0^\circ\,C]{CH_3CH_2Br}$$

$$\rightarrow \text{1,3-дитиан (C-2: H, }C_2H_5) \xrightarrow{\text{н-}C_4H_9Li/\text{ТГФ}} \text{1,3-дитиан (C-2: }\cdot\ominus\text{, }C_2H_5) \xrightarrow[-I^\ominus]{(CH_3)_2CHI}$$

$$\rightarrow \text{1,3-дитиан (C-2: }CH(CH_3)_2\text{, }C_2H_5) \xrightarrow[HgO/HgCl_2,\ \sim 50^\circ\,C]{H_2O/CH_3OH} CH_3CH_2\text{—CO—C(CH}_3)_2\text{—H} + HS\text{—}(CH_2)_3SH$$

осаждается в виде соли $Hg^{\oplus 2}$

Примеры этого типа реакций приведены ниже:

$$(\text{—S})_2C(R)Li \xrightarrow{H_2C\text{—}CH_2\ (\text{окись})} (\text{—S})_2C(R)CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{[}H_2\text{]}]{\text{никель Ренея}} RCH_2CH_2CH_2OH$$

$$(\text{—S})_2C(R)Li \xrightarrow{R'C{\equiv}N} (\text{—S})_2C(R)\text{—C(=NH)R'} \xrightarrow{H_3O^\oplus} (\text{—S})_2C(R)\text{—C(=O)R'}$$

$$(\text{—S})_2C(R)Li \xrightarrow{R'COCl} (\text{—S})_2C(R)\text{—C(=O)R'}$$

$$(\text{—S})_2C(R)Li \xrightarrow{CH_2{=}CHCHO} (\text{—S})_2C(R)CH_2CH_2C(=O)H$$

Легкость получения $CH_3S\overset{\ominus}{C}H_2\overset{\oplus}{Li}$ свидетельствует о том, что карбанионы достаточно хорошо стабилизируются даже одной тиоэфирной связью —S—.

$$CH_3SCH_3 + CH_3CH_2CH_2CH_2Li \xrightarrow[20^\circ C]{ТГФ} CH_3S\overset{\ominus}{C}H_2\overset{\oplus}{Li} + C_4H_{10}$$

$$CH_3S\overset{\ominus}{C}H_2\overset{\oplus}{Li} + C_6H_5CHO \xrightarrow[0^\circ C]{ТГФ} \xrightarrow{разб.\ H_3O^{\oplus}} C_6H_5CH(OH)CH_2SCH_3 \qquad (84\%)$$

РЕАКЦИИ ИЛИДОВ СЕРЫ *. Атомы водорода при углеродных атомах, находящихся в α-положении по отношению к положительно заряженному атому серы, отрываются под действием сильного основания с образованием илидов. Этот процесс сходен с получением реактива Виттига (разд. 20.7). Как мы уже отмечали, устойчивость илидов серы объясняется тем, что электронная пара атома углерода заполняет свободные *d*-орбитали атома серы. Это можно представить с помощью резонансных структур:

$$-\overset{\oplus}{\ddot{S}}-\overset{\ominus}{\ddot{C}}- \longleftrightarrow \;\rangle\ddot{S}=C\langle$$

Триметилсульфонийиодид $(CH_3)_3S^{\oplus}I^{\ominus}$ взаимодействует с гидридом натрия, давая метилид диметилсульфония. При помощи этого илида можно превращать карбонильные соединения в эпоксиды. Так, например, при реакции такого илида и циклогексанона образуется эпоксид с экваториальной связью C—O.

$$(CH_3)_3S^{\oplus}I^{\ominus} \xrightarrow[ДМСО]{NaH} CH_3-\overset{CH_3}{\underset{\oplus}{S}}-\underset{\ominus}{\ddot{C}}H_2 + H_2 + NaI$$

метилид диметилсульфония

Общая схема реакции:

$$R_2C{=}O + CH_3-\overset{CH_3}{\underset{\oplus}{S}}-\overset{\ominus}{C}H_2 \longrightarrow R_2C\overset{O}{—}CH_2 + (CH_3)_2S$$

Примеры:

$$(CH_3)_2\overset{\oplus}{S}-\overset{\ominus}{C}H_2 + C_6H_5-CH{=}CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \rightarrow C_6H_5-CH{=}CH-\underset{CH_3}{C}\overset{O}{—}CH_2$$

$$\text{4-трет-бутилциклогексанон} + (CH_3)_2\overset{\oplus}{S}-\overset{\ominus}{C}H_2 \rightarrow \text{эпоксид}$$

экваториальный атом кислорода

При нагревании диметилсульфоксида с иодистым метилом и последующей обработке образовавшейся соли гидридом натрия получается метилид диме-

* Определение илидов приведено в разд. «Основные термины», гл. 20.

тилсульфоксония. Этот илид реагирует с циклогексаноном, давая эпоксид с аксиальной связью С—О.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-CH_3 + CH_3I \xrightarrow{\text{нагревание}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|\oplus}{\underset{CH_3}{\underset{|}{S}}}}-CH_3\ I^{\ominus} \xrightarrow{NaH} CH_3-\overset{:O:}{\overset{\|\oplus}{\underset{CH_3}{\underset{|}{S}}}}-\overset{..\ominus}{C}H_2$$

метелид диметилсульфоксония

$$\text{4-}t\text{-Bu-циклогексанон} + (CH_3)_2\overset{O}{\overset{\|}{\underset{\oplus}{S}}}-\overset{\ominus}{C}H_2 \rightarrow \text{эпоксид (}CH_2\text{, O)}$$

аксиальный атом кислорода

Различия в стереохимии образования эпоксидов из этих двух илидов объясняются тем, что более устойчивый метилид диметилсульфоксония во время реакции с циклогексаноном дает две равновесные формы промежуточного цвиттер-иона (см. ниже); в результате возникает цвиттер-ион с более объемистым заместителем в экваториальном положении. Из более реакционноспособного метилида диметилсульфония получается кинетически контролируемый аддукт. Механизмы подобных превращений напоминают нам уже рассмотренные.

$$(CH_3)_2\overset{O}{\overset{\|}{\underset{\oplus}{S}}}-\overset{\ominus}{C}H_2 + \text{циклогексанон} \rightarrow (CH_3)_2\overset{O}{\overset{\|}{\underset{\oplus}{S}}}-CH_2-\text{C}_6\text{H}_{10}-O^{\ominus} \rightarrow \text{эпоксид (}CH_2\text{)} + \text{ДМСО}$$

Другое различие между этими двумя илидами заключается в том, что при взаимодействии карбонильных соединений с ненасыщенными сопряженными связями с метилидом диметилсульфоксония образуются не эпоксиды, а циклопропаны.

Пример:

$$C_6H_5-CH=CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + (CH_3)_2\overset{O}{\overset{\|}{\underset{\oplus}{S}}}-\overset{\ominus}{C}H_2 \rightarrow C_6H_5-CH\underset{CH_2}{\diagdown\diagup}CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \quad (95\%)$$

Механизм:

$$C_6H_5-\overset{}{CH}=\overset{H}{C}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \;(\text{атака } {}^{\ominus}CH_2-{}^{\oplus}S(CH_3)_2=O) \rightarrow C_6H_5-\overset{H}{C}(CH_2-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2=O)-\overset{H}{C}=C(O^{\ominus})-CH_3 \xrightarrow{-\text{ДМСО}} C_6H_5-\overset{H}{C}\underset{CH_2}{\diagdown\diagup}\overset{H}{C}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

цис и *транс*

Димсилнатрий (натриевую соль ДМСО) получают, действуя на ДМСО гидридом натрия. Хотя это и не илид, нам кажется уместным рассмотреть именно сейчас реакции этого соединения.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-CH_3 + NaH \rightarrow CH_3-\overset{:O:}{\overset{\|}{S}}-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H_2\ Na^{\oplus}$$

димсилнатрий

При взаимодействии этого карбаниона с алкилгалогенидами образуются высшие сульфоксиды:

$$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H_2+RX \xrightarrow{S_N2} CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-CH_2-R+X^{\ominus}$$

Результатом реакции этого карбаниона со сложными эфирами являются β-кетосульфоксиды, которые в свою очередь легко восстанавливаются до метилкетонов амальгамой алюминия.

Общая схема реакции:

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OR'+\overset{\oplus}{Na}\ \overset{\ominus}{C}H_2-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-CH_3 \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-CH_3 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{Al\cdot Hg} R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$$

Пример:

$$\text{(2-фурил)}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3+CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-\ddot{C}H_2^{\ominus} \longrightarrow \text{(2-фурил)}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-CH_3 \xrightarrow[\text{ТГФ, 0° C}]{Al\cdot Hg} \text{(2-фурил)}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3 \quad (70\%)$$

Поскольку метиленовая группа между карбонильной и сульфинильной группами обладает кислотными свойствами, β-кетосульфоксиды можно алкилировать до восстановления.

$$C_6H_5-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-CH_3 \xrightarrow{NaH} C_6H_5-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\ominus}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-CH_3 \xrightarrow{C_2H_5Br}$$

$$\longrightarrow C_6H_5-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-CH_3 \xrightarrow[0^\circ C]{Al\cdot Hg} C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH_3$$

11. Объясните, чем могут различаться продукты реакции 1,4-циклогександиона с метилидами а) диметилсульфония и б) диметилсульфоксония.

12. Какой основной серасодержащий продукт образуется в результате следующей реакции? Объясните.

$$CH_3\underset{\underset{O}{\|}}{S}\overset{\ominus}{C}H_2+(CH_3)_3CBr \longrightarrow \xrightarrow[\text{кипячение}]{H_2O_2/CH_3COOH} ?$$

24.6. СТЕРЕОХИМИЯ СЕРАОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В отличие от аминов соединения с тремя заместителями при атоме серы (сульфоксиды, эфиры сульфиновой кислоты, сульфониевые соли и т. п.) отличаются конфигурационной устойчивостью при комнатной температуре. В этом разделе мы рассмотрим стереохимию эфиров сульфиновой кислоты и сульфоксидов.

ЭФИРЫ СУЛЬФИНОВОЙ КИСЛОТЫ. *п*-Толуолсульфинилхлорид * реагирует со спиртами с образованием эфиров сульфиновой кислоты

$$CH_3-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-Cl+R-OH \longrightarrow CH_3-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-O-R+HCl$$

эфир сульфиновой кислоты (сульфинат)

При реакции *п*-толуолсульфинилхлорида с оптически активным спиртом, таким, как (R)-2-бутанол, образуются два диастереомерных эфира сульфиновой кислоты

$$CH_3-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-Cl + HO-C(CH_3)(H)CH_2CH_3 \xrightarrow{-HCl} CH_3-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-O-C(CH_3)(H)CH_2CH_3$$

два диастереомера

Существование двух диастереомеров этого эфира сульфиновой кислоты требует наличия в молекуле *двух* хиральных центров. Одним из них является хиральный атом углерода, находящийся в спиртовой части молекулы, другим — атом серы. Следовательно, в эфирах сульфиновой кислоты атом серы обладает конфигурационной устойчивостью. Ниже приводится уравнение этой же реакции, на этот раз отражающее стереохимию исходных соединений и продуктов реакции (C_7H_7 — *п*-толильная группа).

$$C_7H_7-\overset{O}{\overset{\|}{S}}(:)-Cl + HO-C(CH_3)(H)CH_2CH_3 \xrightarrow{-HCl} C_7H_7-\overset{O}{\overset{\|}{S}}(:)-O-C(CH_3)(H)CH_2CH_3$$

энантиомеры   диастереомеры

$$C_7H_7-\overset{O}{\overset{\|}{S}}(:)-Cl + HO-C(CH_3)(H)CH_2CH_3 \xrightarrow{-HCl} C_7H_7-\overset{O}{\overset{\|}{S}}(:)-O-C(CH_3)(H)CH_2CH_3$$

Доказательством того, что атом серы обладает хиральностью, является окисление обоих диастереомерных эфиров до одного и того же эфира сульфокислоты. При этом атом серы становится ахиральным.

$$C_7H_7-\overset{O}{\overset{\|}{S}}(:)-O-C(CH_3)(H)CH_2CH_3 \;\text{или}\; C_7H_7-\overset{O}{\overset{\|}{S}}(:)-O-C(CH_3)(H)CH_2CH_3 \xrightarrow{H_2O_2} C_7H_7-\overset{O}{\overset{\|}{S}}(=O)-O-C(CH_3)(H)CH_2CH_3$$

эфир сульфокислоты

* Синтез этого соединения был приведен на стр. 341.

СУЛЬФОКСИДЫ. Сульфоксиды обладают конфигурационной устойчивостью.

$$R'R S{-}O \not\rightleftharpoons O{-}S R'R$$ не идет при комнатной температуре

Это означает, что соответствующим образом замещенный сульфоксид должен существовать в виде пары энантиомеров. Наилучшим методом синтеза оптически активных сульфоксидов следует считать изящную последовательность реакций, приведенную ниже. В этой реакции рацемический *п*-толуолсульфинилхлорид реагирует с *l*-ментолом с образованием смеси двух диастереомеров. Эти диастереомеры могут быть разделены кристаллизацией

$$(\pm)\text{-}CH_3{-}C_6H_4{-}S(=O){-}Cl + l\text{-ментол} \xrightarrow[0^\circ C]{\text{эфир}}$$

l-ментол

$$\longrightarrow CH_3{-}C_6H_4{-}\overset{*}{S}(=O){-}O{-}\text{ментил}$$

два диастереомера с различной конфигурацией при атоме серы, которые можно разделить кристаллизацией

На последней стадии один из этих диастереомеров подвергают действию реактива Гриньяра, в результате чего образуется оптически активный сульфоксид.

$$CH_3{-}C_6H_4{-}S(=O)(OR) \xrightarrow{R'MgX} CH_3{-}C_6H_4{-}S(=O){-}R'$$

(R=*l*-ментил) сульфинат, один диастереомер

сульфоксид, один энантиомер

обращение конфигурации при атоме серы

Интересно, что эта схема была известна почти 50 лет, прежде чем Андерсен использовал ее около 20 лет назад для получения оптически активных сульфоксидов. Вслед за этим стереохимия органических соединений серы стала объектом многочисленных исследований. Как было доказано Андерсеном и Мислоу, превращение сульфинатов в сульфоксиды идет с *обращением конфигурации* при атоме серы.

---

13. «Все попытки получить и исследовать оптически активную 2-нафталинсульфиновую кислоту обречены на неудачу.» На чем основано это предсказание?

14. Отметьте все возможные стереоизомеры (если они есть) для следующих соединений. Определите энантиомеры и диастереомеры.

а) $CH_3-S(=O)_2-CH_2CH_3$ г) $CH_3CH=CH-S(=O)-CH_3$

б) $CH_3CH_2-S(=O)-CH_2CH_3$ д) $(CH_3CH=CH-)_2-S=O$

в) $CH_3CH_2-S(=O)-CH_3$ е) $O=S\langle\ \rangle S=O$

24.7. СУЛЬФАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Первыми синтетическими соединениями, которым принесла славу их антимикробная активность, были так называемые *сульфамидные препараты*. Важным событием в современной химиотерапии явилось излечение в 1933 г. молодого пациента, страдавшего стафилококковой септицемией: он был спасен препаратом, запатентованным в 1932 г. под названием *пронтозил*. Год спустя стало ясно, что пронтозил обладает широким спектром активности против стрептококковых и стафилококковых инфекций. Наконец, в 1935 г. ученые установили, что пронтозил в процессе обмена веществ превращается в организме животных в аминобензолсульфамид, который и убивает бактерии in vivo.

$$H_2N-C_6H_3(NH_2)-N=N-C_6H_4-SO_2-NH_2 \xrightarrow{\text{in vivo}} H_2N-C_6H_4-SO_2-NH_2$$

пронтозил

п-аминобензолсульфамид (сульфаниламид)

Лабораторный синтез сульфаниламида представляет собой классический пример дезактивации аминогруппы ацетилированием для того, чтобы можно было контролировать степень электрофильного ароматического замещения в молекуле анилина.

$$C_6H_5NH_2 \xrightarrow{CH_3C(O)Cl} C_6H_5NHC(O)CH_3 \xrightarrow{ClSO_3H} p\text{-}CH_3C(O)NH-C_6H_4-SO_2Cl \xrightarrow{NH_3} p\text{-}CH_3C(O)NH-C_6H_4-SO_2NH_2 \xrightarrow{\text{разб. HCl}} \xrightarrow{OH^{\ominus}} p\text{-}H_2N-C_6H_4-SO_2NH_2$$

сульфаниламид

15. Что еще достигается ацетилированием анилина перед реакцией с хлорсульфоновой кислотой?

Антимикробное действие сульфаниламида основано на том, что он выключает в бактериях последовательность реакций, которые нуждаются в фолиевой кислоте (ее называют также птероилглутаминовой кислотой).

фолиевая кислота

Фолиевая кислота образуется в бактериях при взаимодействии (2-амино-4-оксо-7,8-дигидро-6-птеридил)метилпирофосфата [A] с *п*-аминобензойной кислотой (ПАБК).

A

ПАБК

Сульфаниламид конкурирует с ПАБК за соединение с A; таким образом, конечным продуктом будет уже не фолиевая кислота, и бактерии погибнут. Организм человека не способен синтезировать фолиевую кислоту; он получает ее извне, в частности от микроорганизмов пищеварительного тракта, и поэтому, как правило, не подвержен действию сульфаниламида в низких концентрациях.

В общей сложности было синтезировано и испытано на биологическую активность свыше 5000 аналогов сульфаниламида, однако практическое применение из них нашло около десятка препаратов, причем используются они в основном в ветеринарии; в медицине же используются только четыре препарата: сульфадиазин, сульфапиразин, сульфатиазол и сульфаэтидол*.

сульфадиазин

сульфапиразин

сульфатиазол

сульфаэтидол

* Число сульфамидных препаратов намного больше, и сейчас они успешно конкурируют с антибиотиками при лечении инфекционных заболеваний.—*Прим. ред.*

Несколько отличается от сульфаниламида по своей структуре 4-гомосульфаниламид, который иногда применяется при лечении гангрены.

O
$H_2N-CH_2-C_6H_4-S-NH_2$
O

4-гомосульфаниламид

Можно задать вопрос: почему же сульфамидные препараты не находят более широкого применения, если они столь хороши? Существует несколько причин, по которым сульфамиды получили лишь ограниченное распространение. Прежде всего их вытеснили более эффективные лекарства, не обладающие к тому же неприятным побочным действием сульфамидов. Кроме того, некоторые бактериальные штаммы устойчивы к сульфаниламиду и его аналогам.

Тератогеном называется *любое соединение, вызывающее какое-либо нарушение в соматических клетках развивающегося зародыша*. (Если при этом не будут затронуты генеративные клетки, пострадает только организм зародыша, но не его потомство.) Трагические последствия употребления талидомида (1960—1962 гг.) показали, сколь опасным может оказаться введение в практику нового препарата с недостаточно проверенными тератогенными свойствами. Вот почему сейчас большинство лекарственных препаратов, а также пищевых добавок, косметических средств и т. п. подвергается проверке на тератогенные свойства. Хотя это довольно сложная проблема и опасные последствия были строго доказаны только на мелких животных, сульфаниламид следует относить к тератогенам. Роль тератогенов остается неясной, поскольку к их числу относятся также пенициллин, витамины A, D и E, CO_2, никотин и соли ртути.

O, N — CH, CH_2, CH_2, C, C, O, N, O, H, O

талидомид

24.8. СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЫ

Как правило, органические соединения серы легче всего идентифицировать при помощи инфракрасных спектров.

ИНФРАКРАСНЫЕ СПЕКТРЫ. Валентные колебания связи S—H характеризуются слабой полосой поглощения в области от 2600 до 2550 $см^{-1}$. Соединения, содержащие SH-группу, не образуют сильных межмолекулярных водородных связей; поэтому область поглощения SH-связи одинакова в спектрах чистых жидкостей и разбавленных растворов.

Валентные колебания связи C—S имеют слабую полосу поглощения в области от 720 до 550 $см^{-1}$, а валентные колебания связи S—S — слабое поглощение в области от 500 до 400 $см^{-1}$. *Вот почему присутствие сульфидов и дисульфидов нельзя обнаружить при помощи ИК-спектров.* На рис. 24-6 представлены инфракрасные спектры некоторых органических соединений серы.

Связи $S{=}O$, напротив, отличаются сильным характерным поглощением около 1050 $см^{-1}$. На рис. 24-6 даны спектры нескольких соединений, содержащих полярную связь $S{=}O$. Обратите внимание на то, что сульфоксиды характеризуются только одной полосой поглощения связи $S{=}O$, а сульфоны — двумя полосами поглощения (от 1350 до 1300 $см^{-1}$ и от 1185 до 1140 $см^{-1}$), которые соответствуют несимметричным и симметричным валентным колебаниям.

Для ароматических сульфохлоридов, наиболее распространенных из сульфогалогенидов, характерны несимметричные и симметричные валентные

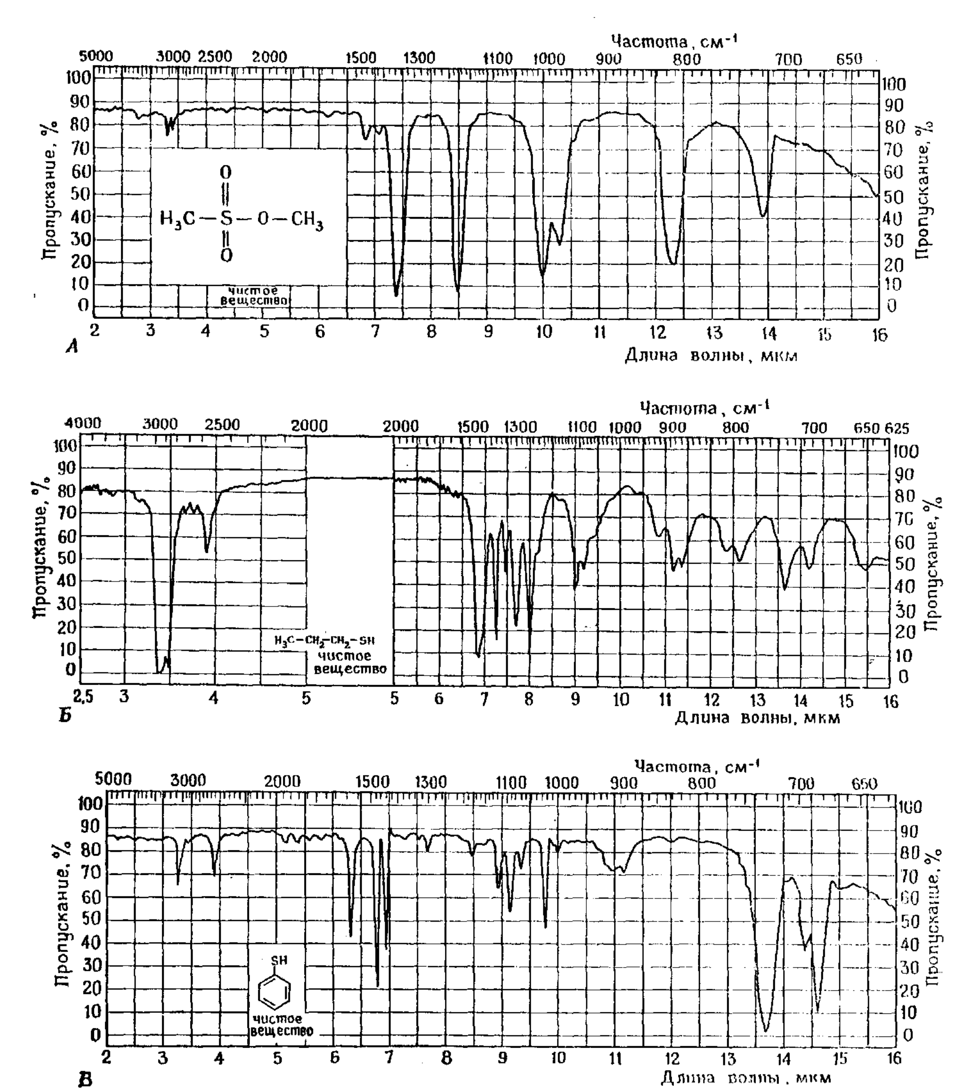


Рис. 24-6. Инфракрасные спектры органических соединений серы.

А — метиловый эфир метансульфокислоты $CH_3OSO_2CH_3$, мол. масса 110,13, n_D^{20} 1,4138, т. кип. 202,7—203 °C; *Б* — 1-пропантиол (*н*-пропилмеркаптан) $CH_3CH_2CH_2SH$, мол. масса 76,16, n_D^{20} 1,4380, т. кип. 66—70 °C; *В* — тиофенол (меркаптобензол), C_6H_5SH, мол. масса 110,18, n_D^{20} 1,5890, т. кип. 169,5 °C; *Г* — *о*-фторсульфонилбензолсульфонилхлорид $FSO_2C_6H_4SO_2Cl$, мол. масса 258,68, т. пл. 87—89 °C; *Д* — диметилсульфид $(CH_3)_2S$, мол. масса 62,13, n_D^{20} 1,4351; *Е* — диметилдисульфид, $(CH_3)_2S_2$, мол. масса 94,20, n_D^{20} 1,5253, т. кип. 110 °C; *Ж* — диметилсульфоксид (ДМСО) $(CH_3)_2SO$, мол. масса 78,13, n_D^{20} 1,4770; *З* — диметилсульфон $(CH_3)_2SO_2$, мол. масса 94,13, т. кип. 108—110 °C.

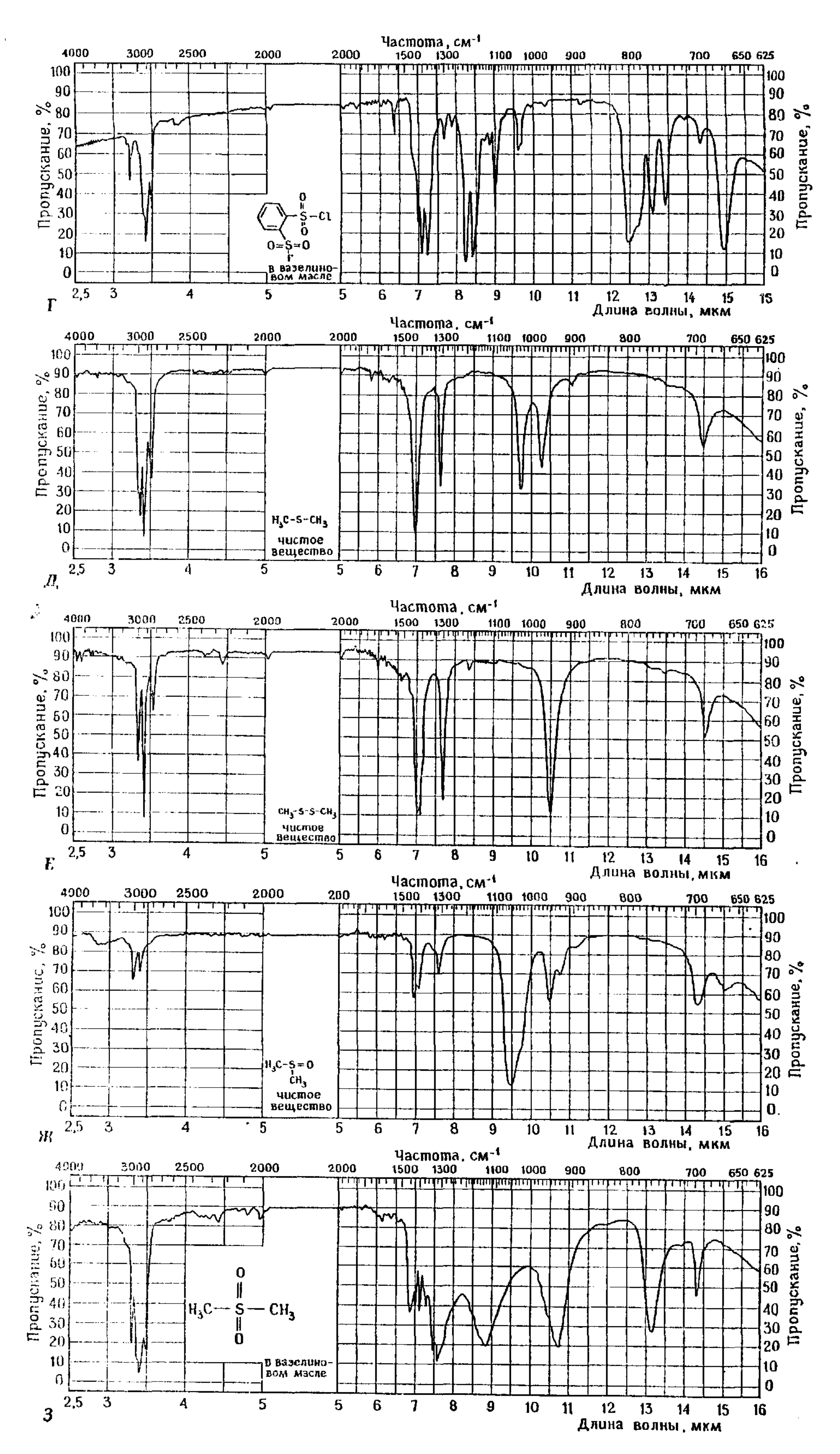


Рис. 24-6. (продолжение)

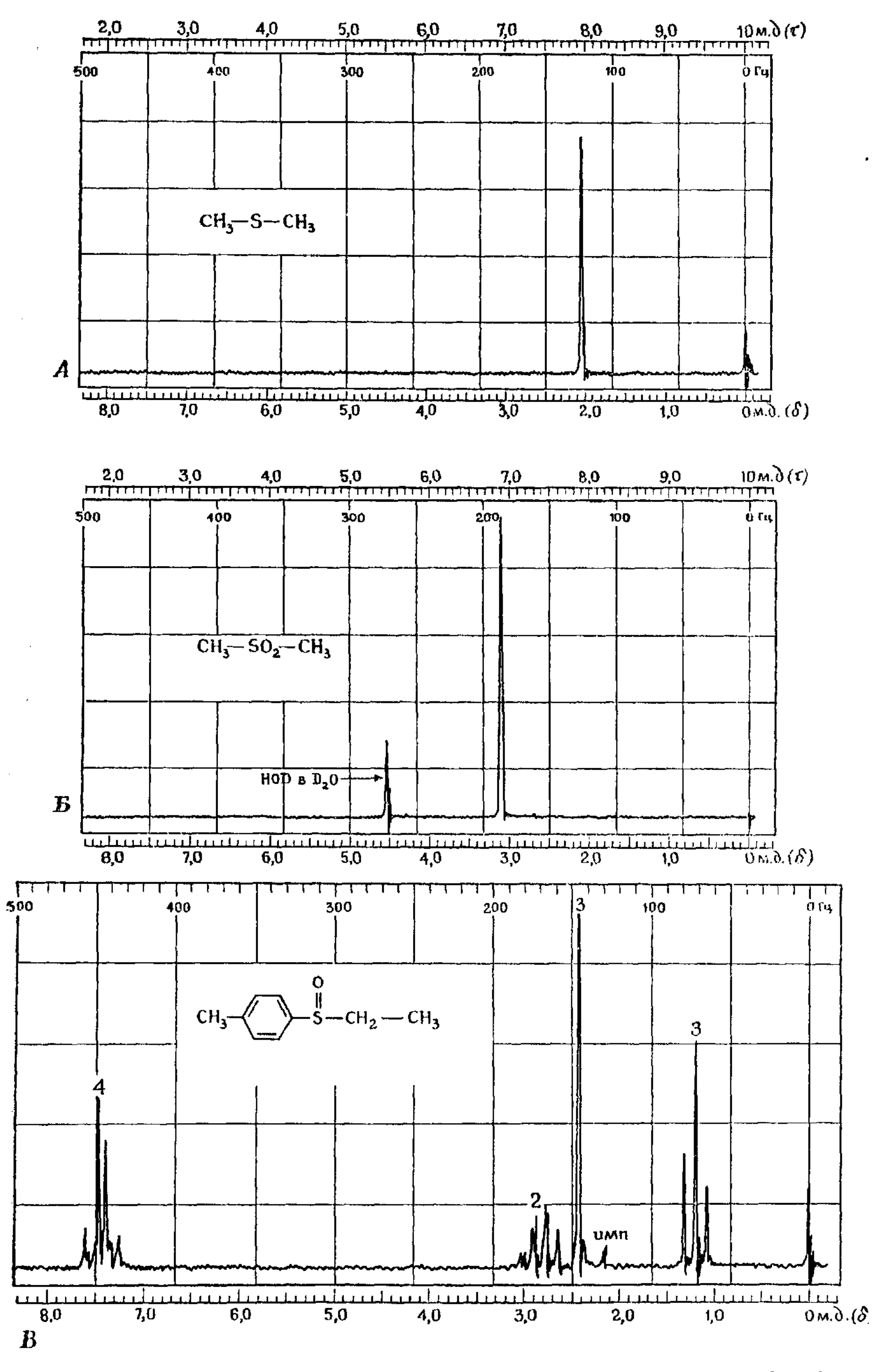


Рис. 24-7. Спектры ЯМР органических соединений серы. © Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.

А — диметилсульфид C_2H_6S, мол. масса 62,13, n_D^{20} 1,4349, т. кип. 36,9—37,3 °C, т. замерз. —98,3 °C, d_D^{20} 0,847; *Б* — диметилсульфон, $C_2H_6O_2S$, мол. масса 94,13, n_D^{20} 1,4226 т. пл. 109 °C, т. кип. 283 °C/ /760 мм рт. ст.; *В* — этил-*п*-толилсульфоксид.

колебания соответственно при 1380 и 1180 $см^{-1}$, что довольно близко к соответствующим колебаниям сульфокислот (1350 и 1160 $см^{-1}$).

Простая связь S—O характеризуется сильной полосой поглощения около 900 $см^{-1}$ в спектрах сульфокислот, около 850 $см^{-1}$ в спектрах сульфиновых кислот и около 750 $см^{-1}$ в спектрах эфиров этих кислот.

СПЕКТРЫ ЯМР. Протоны при атоме углерода, соседнем с атомом серы, сдвигаются обычно в сторону слабого поля из-за индуктивного эффекта гетероатома. При окислении серы ее способность оттягивать электроны возрастает, что приводит к еще большему сдвигу протонов в сторону слабого поля (рис. 24-7). Поскольку сульфинильная группа является хиральной, протоны при метиленовой группе, стоящей рядом с сульфинильной, будут обусловливать неодинаковые химические сдвиги и дадут «АВ-квартет», если не произойдет расщепления под действием других ядер. Этим объясняется мультиплетность сигнала $—CH_2—$ в спектре этил-*п*-толилсульфоксида (рис. 24-7).

Соединения фосфора

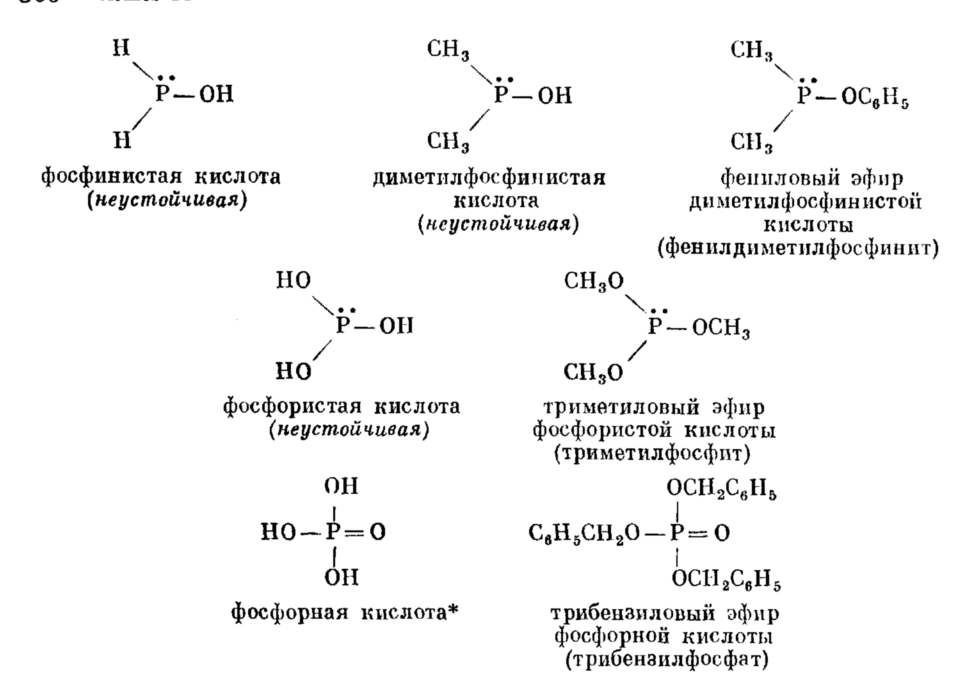
24.9. ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ФОСФОРА

Изложение органической химии фосфора осложняется обилием органических соединений, содержащих этот элемент, а также отсутствием строгой номенклатуры. Многообразие веществ, содержащих фосфор, основано отчасти на том, что при образовании связей он использует свои *d*-орбитали; поэтому в ряде соединений фосфор может иметь до пяти-шести заместителей. Кроме того, фосфор образует сильную семиполярную связь с кислородом $P^{\oplus}—O^{\ominus}$; вот почему в одних соединениях существует «обычная» связь P—O, в других — семиполярная связь и, наконец, в третьих — оба типа связей. В этом смысле органические соединения серы и фосфора похожи.

КИСЛОРОДНЫЕ КИСЛОТЫ ФОСФОРА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ. Чтобы разрешить трудности, возникающие при наименовании соединений фосфора, их рассматривают как производные различных кислородных кислот фосфора: *фосфинистой* (H_2POH), *фосфонистой* [$HP(OH)_2$], *фосфористой* [$P(OH)_3$] и *фосфорной* [$OP(OH)_3$]. Эфиры фосфинистой кислоты называются *фосфинитами* [H_2POR], диэфиры фосфонистой кислоты — *фосфонитами* [$HP(OR)_2$], триэфиры фосфористой кислоты — *фосфитами* [$P(OR)_3$], а триэфиры фосфорной кислоты — *фосфатами* [$OP(OR)_3$]. Для пояснения ниже приводятся некоторые органические аналоги этих кислот и их эфиров *.

$H—\ddot{P}(OH)_2$	$CH_3\ddot{P}(OH)_2$	$CH_3\ddot{P}(OCH_3)_2$
фосфонистая кислота (*неустойчивая*)	метилфосфонистая кислота (*неустойчивая*)	диметиловый эфир метилфосфонистой кислоты (диметилметилфосфонит)

* Неподеленную пару электронов при атоме фосфора мы будем изображать в структурных формулах только в этом разделе.



Три из четырех приведенных выше кислот считаются неустойчивыми, так как они изомеризуются в таутомерную форму, содержащую фосфорильную группу $-\overset{|}{\underset{|}{P}}{=}O$. Легкость изомеризации объясняется большей устойчивостью связи $\overset{|}{\underset{|}{P}}{=}O$ ($\sim$140 ккал/моль) по сравнению со связью P—O ($\sim$ 95 ккал/моль). Устойчивыми таутомерами являются фосфоновая и фосфиновая кислоты и оксид фосфина. Последний в противоположность двум другим рассматриваемым соединениям не является кислородной кислотой фосфора, поскольку не содержит фрагмент P—O—H.

$$HO-\ddot{P}(OH)_2 \rightleftharpoons H-P(=O)(OH)_2$$

фосфористая кислота ⇄ фосфоновая кислота

$$H-\ddot{P}(OH)_2 \rightleftharpoons H-P(=O)(OH)-H$$

фосфонистая кислота ⇄ фосфиновая кислота

$$H-\ddot{P}(OH)-H \rightleftharpoons H-P(=O)(H)-H$$

фосфинистая кислота ⇄ оксид фосфина

* Здесь и далее кислородные производные фосфора приведены в отличие от оригинала с обычными двойными связями P=O, как это принято в настоящее время, а не с семиполярными.— *Прим. ред.*

Фосфоновую и фосфиновую кислоты можно считать родоначальниками ряда органических кислородсодержащих кислот. Ниже приведены два примера:

$$CH_3-P(=O)(OH)-OH \qquad CH_3-P(=O)(OH)-CH_3$$

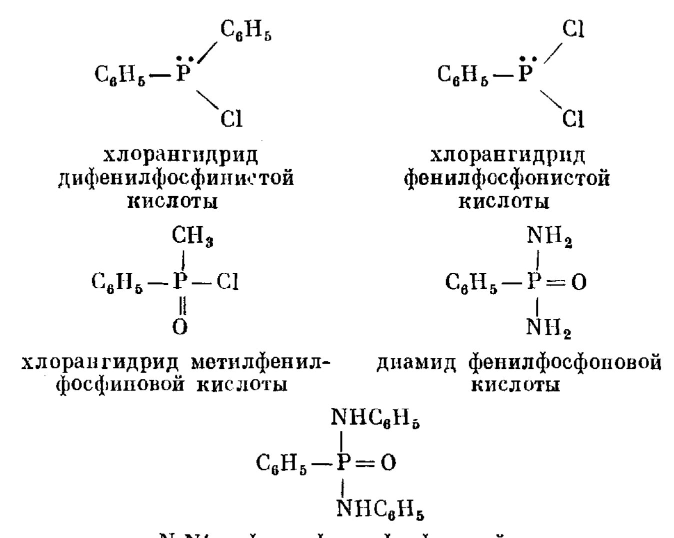
метилфосфоновая кислота — диметилфосфиновая кислота

Как и другие кислородные кислоты, эти соединения образуют устойчивые эфиры. В качестве примера приведем диметилметилфосфонат — эфир метилфосфоновой кислоты

$$CH_3-P(=O)(OCH_3)-OCH_3$$

диметилметилфосфонат

Наиболее важными *хлорангидридами* этих кислот являются хлорангидриды фосфинистой кислоты (R_2PCl), дихлорангидриды фосфонистой кислоты ($RPCl_2$), трихлорид фосфора (PCl_3) и оксихлорид фосфора, называемый также фосфорилтрихлоридом ($OPCl_3$). Ниже в качестве примеров приведены некоторые хлорангидриды и амиды.



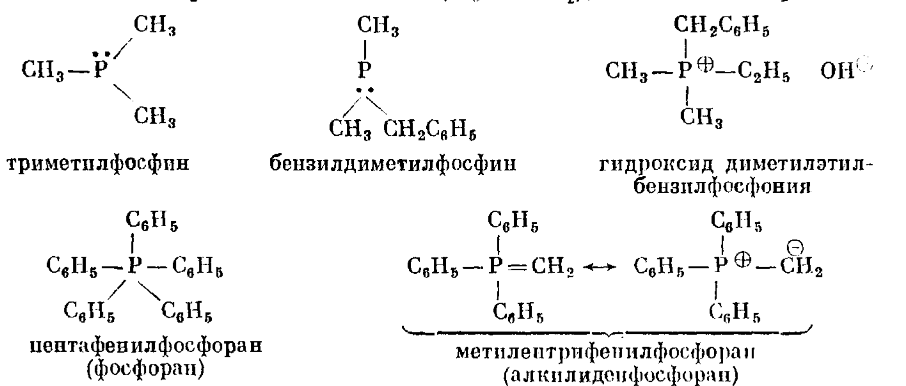
хлорангидрид дифенилфосфинистой кислоты; хлорангидрид фенилфосфонистой кислоты

хлорангидрид метилфенилфосфиновой кислоты; диамид фенилфосфоновой кислоты

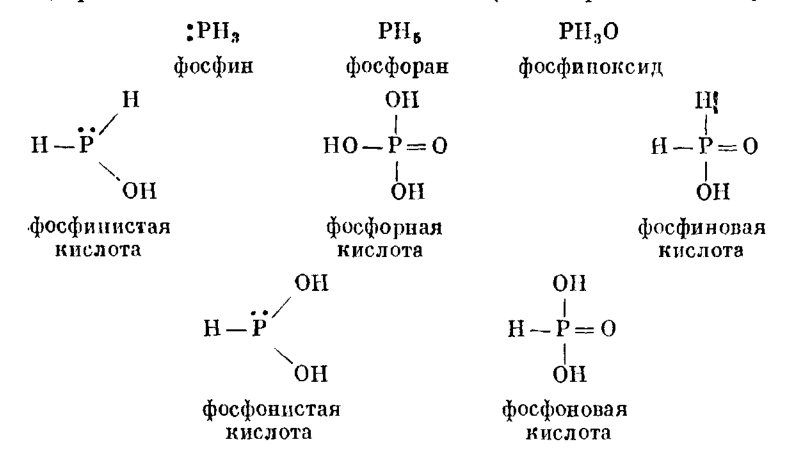
диамид N,N′-дифенилфенилфосфоновой кислоты

Два наиболее важных типа органических соединений фосфора связаны с фосфиноксидом: фосфины R_3P: и соли фосфония $R_4P^{\oplus}X^{\ominus}$. Эти соединения являются структурными аналогами соответственно аминов и солей аммония и носят сходные названия. Фосфин (PH_3) представляет собой устойчивый гидрид фосфора, от которого происходят названия соединений типа RPH_2, R_2PH и R_3P. Хотя сам фосфоран (PH_5) и неизвестен, его название лежит в основе наименования таких соединений, в которых атом фосфора соединен пятью связями с атомами углерода. Существуют, однако, два вида фосфоранов, что приводит к дополнительным осложнениям. Более простой вид так и называют фосфоранами (например, R_5P). Соединения, у которых пять ковалентных связей возникают в результате заполнения свободных *d*-орбиталей

парами электронов, получили название алкилиденфосфоранов. К ним относятся, в частности, реактивы Виттига $(R_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}R'_2)$, описанные в разд. 20.7.



Таким образом, органические соединения фосфора называют исходя из следующих, представленных ниже соединений (некоторые из них неустойчивы).



---

16. Назовите каждое из приведенных ниже соединений:

а) PH_3 д) $(HO)_2PH$
б) PCl_3 е) $OP(OH)_2H$
в) $(OH)_3P$ ж) $(C_6H_5O)_3P$
г) OPH_3 з) $(C_6H_5O)_3PO$

24.10. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ, ОБРАЗОВАНИЕ СВЯЗЕЙ И СТРУКТУРА

ПРОЧНОСТЬ СВЯЗЕЙ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ. Поскольку «энергия связи» представляет собой энергию, затрачиваемую на гомолитическое расщепление этой связи, а большинство органических реакций идет без участия радикалов, было бы неправильно проводить строгую корреляцию между энергией связи и общей химической реакционной способностью. Тем не менее имеет смысл сравнить прочность связей углерода, азота и фосфора в аналогичных соединениях. Так, например, связи между атомами фосфора и водорода слабее, чем связи между атомами азота и водорода или углерода и водорода (табл. 24-2) и легко разрываются как в свободноради-

Таблица 24-2

Энергии связей в соединениях фосфора, азота и углерода[a]

Связь	Энергия связи, ккал/моль	Связь	Энергия связи, ккал/моль	Связь	Энергия связи, ккал/моль
P—C	65	N—C	80	C—C	83
P—H	77	N—H	93	C—H	98
P—F	117	N—F	65	C—F	116
P—Cl	76	N—Cl	37	C—Cl	81
P—Br	62			C—Br	68
P—O	95	N—O	53	C—O	86
P=O	140				
P—P	50	N—N	40		

[a] Здесь даны средние значения энергий связей; они будут несколько различаться в зависимости от конкретного соединения. В системе СИ 1 кал = 4,184 Дж.

кальных, так и ионных условиях. Однако связи углерод — углерод, углерод — азот и углерод — фосфор обладают почти одинаковой прочностью.

Как и следовало ожидать, расщепление связи фосфор — углерод встречается довольно редко. Исключение составляют реакции, в которых в результате разрыва этой связи образуется фосфорильная группа, например реакция Виттига.

$$R_2CO + (C_6H_5)_3P{=}CR'_2 \longrightarrow R_2C{=}CR'_2 + (C_6H_5)_3P{=}O \qquad \textbf{реакция Виттига}$$

Связи между атомами фосфора и хлора мало отличаются по своей прочности от связей между атомами углерода и хлора, в то время как связи между атомами азота и хлора значительно слабее. Вот почему галогениды фосфора и углерода представляют собой довольно устойчивые соединения с близкой реакционной способностью, а галогениды азота неустойчивы (некоторые из них являются взрывчатыми веществами).

УЧАСТИЕ *d*-ОРБИТАЛЕЙ. Конфигурации наружных электронных оболочек азота ($1s^22s^22p^3$) и фосфора ($1s^22s^22p^63s^23p^3$) довольно сходны, чем и объясняется наблюдаемая аналогия в их химических свойствах. Впрочем, эту аналогию нельзя назвать слишком строгой, так как имеется много устойчивых функциональных групп, содержащих азот, для которых неизвестны соответствующие устойчивые соединения фосфора: *амидная группа* ($RC(O)NH_2$), *азогруппа* ($RN{=}NR$), *нитрозогруппа* ($R{-}N{=}O$) и *нитрильная группа* (RCN).

С другой стороны, фосфор в отличие от азота может использовать десять внешних электронов за счет доступных *d*-орбиталей (3*d*). Этим объясняется необычная устойчивость алкилиденфосфоранов и фосфорильной группы, описываемых резонансными гибридами, причем некоторые из них содержат π-связь, возникающую при перекрывании *p*- и *d*-орбиталей. Мы будем считать что участие *d*-орбиталей в соединениях фосфора почти такое же, как в соединениях серы.

$$CH_3\overset{H}{\underset{CH_3}{P^{\oplus}}}{-}O^{\ominus} \longleftrightarrow CH_3{-}\overset{CH_3}{\underset{H}{P}}{=}O$$

участие *d*-орбиталей

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{C}H_2 \longleftrightarrow (C_6H_5)_3P{=}CH_2$$

17. Изменение свободной энергии в приведенной ниже реакции составляет —1,12 ккал при 25 °С. Рассчитайте энергию связи N—P, если известно, что энергия связи P—H равна 76 ккал/моль, энергия связи P—P — 55 ккал/моль, энергия связи N—H — 93 ккал/моль, а $\Delta S = 0$.

$$(CH_3)_2NP(CH_3)_2 + (CH_3)_2PH \rightleftarrows (CH_3)_2PP(CH_3)_2 + (CH_3)_2NH$$

18. Объясните, почему такие соединения, как $CH_3N{=}NCH_3$, C_6H_5NO и C_6H_5CN, не имеют аналогов в ряду фосфора (фосфор вместо азота).

СТЕРЕОХИМИЯ. Тризамещенные производные фосфора имеют пирамидальную структуру. Валентные углы ненамного превышают 90°, что указывает на почти полное отсутствие гибридизации. Тетразамещенные производные фосфора по своей геометрии напоминают тетраэдры, так как в данном случае имеет место sp^3-гибридизация.

PH_3 (93,5°) $P(CH_3)_3$ (99°) NH_3 (107°) $N(CH_3)_3$ (106°)

Тризамещенные производные фосфора обладают устойчивой конфигурацией при комнатной температуре. Фосфины своей устойчивой пирамидальной конфигурацией напоминают сульфониевые соли: их энантиомеры претерпевают рацемизацию только при повышенной температуре.

$$(+)\text{-}P(C_6H_5)(C_2H_5)CH_3 \xrightarrow[\sim 3\,ч]{120\,°C} (\pm)\text{-}P(C_6H_5)(C_2H_5)CH_3$$

Соли фосфония и фосфиноксиды также обладают конфигурационной устойчивостью. Ниже в качестве примера приведены два оптически активных соединения фосфора.

$[C_6H_5CH_2P^{\oplus}(C_6H_5)(C_2H_5)CH_3]Cl^{\ominus}$ метилэтилфенилбензилфосфонийхлорид $[\alpha]_D = \pm 21°$

$C_2H_5P(=O)(CH_3)C_6H_5$ метилэтилфенилфосфиноксид $[\alpha]_D = \pm 22.8°$

24.11. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОСТЫХ ФОСФИНОВ

При взаимодействии фосфора с хлором образуются трихлорид и пентахлорид фосфора, которые служат важными исходными продуктами при синтезе органических соединений фосфора.

$$P_4 + Cl_2\ (\text{избыток}) \longrightarrow PCl_3 + PCl_5$$

Так, например, реакция трихлорида фосфора с бензолом в присутствии хлорида алюминия дает дихлорангидрид фенилфосфонистой кислоты, известный также под названием дихлорфенилфосфина.

$$C_6H_6 + PCl_3 \xrightarrow[-HCl]{AlCl_3} C_6H_5PCl_2$$

электрофильное ароматическое замещение

дихлорангидрид фенилфосфонистой кислоты (дихлорфенилфосфин)

Из дихлорфенилфосфина можно получить ряд соединений, содержащих фрагмент $C_6H_5—P$. Сначала дихлорангидрид восстанавливают до фенилфосфина алюмогидридом лития.

$$C_6H_5PCl_2 \xrightarrow[\text{ТГФ}]{LiAlH_4} C_6H_5PH_2$$

Атомы водорода при фосфоре обладают достаточно выраженными кислотными свойствами для того, чтобы взаимодействовать с металлическим натрием, давая соль (фосфид натрия) и водород. Таким образом, при реакции фенилфосфина с натрием образуется фенилфосфид-анион $C_6H_5PH^{\ominus}$, который является сильным нуклеофильным реагентом.

$$2C_6H_5PH_2 + 2Na \longrightarrow C_6H_5\overset{\ominus}{P}H\ Na^{\oplus} + H_2$$

фенилфосфид натрия (*хороший нуклеофил*)

Алюмогидрид лития восстанавливает также трихлорид фосфора до фосфина; при последующей реакции с натрием получается фосфид натрия $NaPH_2$.

$$PCl_3 \xrightarrow{LiAlH_4} PH_3 \xrightarrow{Na} \overset{\oplus}{Na}\ \overset{\ominus}{P}H_2$$

фосфид натрия (*хороший нуклеофил*)

При помощи двух легко доступных нуклеофильных агентов $PH_2^{\ominus}$ и $C_6H_5PH^{\ominus}$ можно получать разнообразные замещенные фосфины (рис. 24-8). Ярко выраженные нуклеофильные свойства фосфидных анионов демонстрирует последовательность реакций превращения *м*-толилиодида в фенил-*м*-толилфосфин. Эти реакции представляют собой нуклеофильное замещение, а не образование арина, как в случае взаимодействия арилгалогенидов с амид-ионами.

Хотя реакция органических соединений лития или реактивов Гриньяра с алкилгалогенидами не является наилучшим методом синтеза углерод-углеродных связей, взаимодействие этих металлоорганических соединений с соответствующим хлоридом фосфора приводит к образованию с хорошим выходом связей фосфор — углерод. Следовательно, тризамещенный фосфор лучше атакуется нуклеофильными агентами, чем углерод.

Общая схема реакции:

$$R_2P{-}Cl + R'MgX \xrightarrow[\text{эфир}]{} R_2P{-}R' + MgXCl$$

Пример:

$$2\,C_6H_6 + PCl_3 \xrightarrow{AlCl_3} (C_6H_5)_2P{-}Cl \xrightarrow[\text{эфир}]{CH_3MgI} (C_6H_5)_2P{-}CH_3 \quad (60\%)$$

метилдифенилфосфин

$$C_6H_5{-}P(CH_3){-}Cl + CH_3CH_2MgCl \xrightarrow{\text{эфир}} C_6H_5{-}P(CH_3){-}CH_2CH_3 \quad (65\%)$$

этилметилфенилфосфин

Синтез фосфинов осложняется тем, что они легко окисляются на воздухе до фосфиноксидов. (Важное исключение составляет трифенилфосфин.) Эта

$$PCl_3 + LiAlH_4 \xrightarrow[1]{\text{ТГФ}} PH_3\ (\text{т. кип.} -88°;\ \text{ядовит})$$

$$PH_3 \xrightarrow[2]{Na,\ Et_2O,\ C_6H_6} Na^{\oplus}\ PH_2^{\ominus}$$ фосфид натрия

$$PCl_3 \xrightarrow[3]{C_6H_6,\ AlCl_3} C_6H_5PCl_2 \xrightarrow[4]{LiAlH_4,\ \text{ТГФ}} C_6H_5PH_2 \xrightarrow[5]{Na,\ Et_2O,\ C_6H_6} Na^{\oplus}\ \overset{\ominus}{P}H{-}C_6H_5$$

фенилфосфин — фенилфосфид натрия

$$Alk{-}X \xrightarrow[S_N2\ \ 6]{NaPH_2} Alk{-}PH_2$$

$$Alk{-}X \xrightarrow[S_N2\ \ 7]{NaPHC_6H_5} Alk{-}PHC_6H_5$$

$Et = C_2H_5$

Alk = алкил

$$Alk{-}PHC_6H_5 \xrightarrow[8]{Na,\ Et_2O} Na^{\oplus}\ \overset{\ominus}{P}AlkC_6H_5 \xrightarrow[9]{CD_3I} C_6H_5P(Alk)(CD_3)$$

$$Na^{\oplus}\ \overset{\ominus}{P}AlkC_6H_5 \xrightarrow[10]{m\text{-}CH_3C_6H_4I} C_6H_5P(Alk)(C_6H_4CH_3\text{-}m)$$

$$Na^{\oplus}\ \overset{\oplus}{P}AlkC_6H_5 + X{-}(CH_2)_n{-}X \xrightarrow[11]{\text{ТГФ}} C_6H_5P(Alk){-}(CH_2)_n{-}P(Alk)C_6H_5$$

$n \geq 3$ — *мезо* и *d,l*

Рис. 24-8. Синтез фосфина путем нуклеофильного замещения.

предрасположенность к окислению на воздухе, а также чрезвычайно неприятный запах («тухлого чеснока») и выраженная токсичность (фосфин в 10 раз токсичнее цианистого водорода) затрудняют исследование низкомолекулярных фосфинов.

24.12. РЕАКЦИИ СОЕДИНЕНИЙ ФОСФОРА

ФОСФОР КАК НУКЛЕОФИЛЬНЫЙ АГЕНТ. Атомы фосфора по размеру больше атомов азота, и можно ожидать, что наружные орбитали фосфора деформируются легче, чем у азота. Это согласуется с тем, что фосфины явля-

ются более нуклеофильными, чем амины, и объясняет, почему, например, трифениламин не реагирует с иодистым метилом, в то время как трифенилфосфин в тех же условиях образует четвертичную соль.

$$(C_6H_5)_3N + CH_3I \not\longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{N}CH_3I^{\ominus} \quad \text{реакция не идет}$$

$$(C_6H_5)_3P + CH_3I \longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_3I^{\ominus}$$

Алкильные группы являются донорами электронов, и наличие их при гетероатоме, казалось бы, должно увеличивать нуклеофильность этого атома. Однако алкилирование усиливает нуклеофильность только фосфора, а нуклеофильность азота, как правило, снижает. Это объясняется тем, что атом азота меньше атома фосфора; введение заместителей создает пространственные затруднения вокруг атома азота, которые противодействуют проявлению индуктивного эффекта алкильных групп. Подобные пространственные затруднения не наблюдаются у алкилированных фосфинов.

$$R_3P > R_2PH > RPH_2 > PH_3$$
$$RNH_2 > R_2NH > R_3N \quad \text{возрастание нуклеофильности}$$

Нуклеофильные свойства фосфора станут понятнее, если мы рассмотрим еще несколько примеров, в основном присоединения фосфинов по кратным связям. В результате присоединения фосфина к простым алкенам в присутствии кислоты образуется монозамещенный фосфин.

Общая схема реакции:

$$\gt C = C \lt + PH_3 \xrightarrow{H^{\oplus}} H_3\overset{\oplus}{P}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H \xrightarrow[-H_2O]{OH^{\ominus}} H_2P-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H$$

Пример:

$$H_2C = C(CH_3)_2 \xrightarrow[H^{\oplus}]{PH_3} \xrightarrow{OH^{\ominus}} H_3C-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-PH_2$$

Механизм этой реакции заключается в начальном протонировании двойной углерод-углеродной связи. Образующийся при этом карбокатион затем подвергается нуклеофильной атаке фосфином, давая ион фосфония.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{H^{\oplus}} {}^{\oplus}C(CH_3)_3 \qquad H_3P \longrightarrow CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C^{\oplus}}} \longrightarrow H_3\overset{\oplus}{P}-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-CH_3$$

Добавление разбавленного раствора едкого натра ведет к отрыву протона от атома фосфора, что в свою очередь приводит к образованию конечного продукта.

$$H-\overset{H}{\underset{H}{\overset{\oplus}{P}}}-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-CH_3 \;(+\,{}^{\ominus}HO) \xrightarrow{-H_2O} H-\overset{H}{P}-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-CH_3$$

---

19. Подчиняется ли реакция присоединения фосфина к 2-метилпропену правилу Морковникова?

Атом фосфора в третичных фосфинах может показаться слишком пространственно затрудненным для взаимодействия с алкенами (или алкинами), однако в присутствии концентрированных кислот эта реакция протекает. Ниже приведены два примера:

$$(C_6H_5)_3P + CH_2{=}CHCO_2H \xrightarrow{48\%\text{-ная } HBr} (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_2CH_2CO_2H\ Br^{\ominus}$$

$$(C_6H_5)_3P + C_6H_5C{\equiv}C{-}CO_2H \xrightarrow{\text{конц. } HCl} (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}\underset{C_6H_5}{C}{=}CHCO_2H\ Cl^{\ominus}$$

Как и следует ожидать, фосфид-анионы (например, $R_2P^{\ominus}$, $RPH^{\ominus}$ и $PH_2^{\ominus}$) являются сильными нуклеофилами. Они могут присоединяться к алкенам, особенно к тем, которые способны стабилизировать карбанион. В качестве примера ниже показан синтез фосфорсодержащего гетероцикла при помощи реакции присоединения по Михаэлю (разд. 20.5) и в сочетании с циклизацией по Торпу (см. разд. «Основные термины»).

$$Na^{\oplus}C_6H_5\overset{\ominus}{P}H + CH_2{=}CHCN \longrightarrow C_6H_5PH{-}CH_2\overset{\ominus}{C}HCN \xrightarrow{H_2O}$$

$$\longrightarrow C_6H_5PHCH_2CH_2CN \xrightarrow[OH^{\ominus}]{CH_2{=}CHCN} \xrightarrow{H_2O} C_6H_5P(CH_2CH_2CN)_2 \xrightarrow[\text{нагревание}]{OH^{\ominus}}$$

$$\longrightarrow \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} C_6H_5{-}P\langle\text{цикл}\rangle{=}O$$

НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ АТОМЕ ФОСФОРА. Соединения, которые содержат фосфор, связанный с отщепляемой группой, подвергаются атаке нуклеофильными агентами. Этот механизм лежит в основе гидролиза и восстановления связи фосфор — галоген, а также взаимодействия реактивов Гриньяра с галогенидами фосфора. Перечисленные выше реакции нуклеофильного замещения при атоме фосфора приводятся ниже.

$$R_2PCl \xrightarrow[-Cl^{\ominus}]{OH^{\ominus}} R_2POH \rightleftarrows R_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}{-}H$$

$$R_2PCl \xrightarrow{H^{\ominus}} R_2PH + Cl^{\ominus}$$

$$R_2PCl \xrightarrow{R'MgX} R_2PR' + MgXCl$$

$$PCl_3 + 3CH_3MgBr \longrightarrow (CH_3)_3P + 3MgBrCl$$

трихлорид фосфора — триметилфосфин

$$O{=}PCl(C_6H_5)_2 + CH_3MgBr \longrightarrow O{=}P(C_6H_5)_2CH_3 + MgBrCl$$

хлорангидрид дифенилфосфиновой кислоты — метилдифенилфосфиноксид

$$O{=}PCl_3 + 3CH_3CH_2MgBr \longrightarrow O{=}P(CH_2CH_3)_3 + 3MgBrCl$$

хлорокись фосфора — триэтилфосфиноксид

$$O{=}PH(OCH_3)_2 + 2CH_3MgBr \longrightarrow O{=}PH(CH_3)_2 + 2MgBrOCH_3$$

диметиловый эфир фосфоновой кислоты — диметилфосфиноксид

$$CH_3P(C_6H_5)Cl + NaOC_2H_5 \longrightarrow CH_3P(C_6H_5)OC_2H_5 + NaCl$$

хлорангидрид метилфенилфосфинистой кислоты — этиловый эфир метилфенилфосфинистой кислоты

$$C_{10}H_7\text{—}P(CH_3)\text{—}Cl + \overset{\oplus}{Na}\ CH_3CO_2^{\ominus} \longrightarrow C_{10}H_7\text{—}P(CH_3)\text{—}O\text{—}C(=O)\text{—}CH_3$$

хлорангидрид метил-(2-нафтил)-фосфинистой кислоты — смешанный ангидрид уксусной и метил-(2-нафтил)фосфинистой кислот

---

20. При взаимодействии фосфина с формальдегидом в присутствии соляной кислоты образуется хлористый тетра(оксиметил)фосфонийхлорид (ТОФХ), который применяется для огнеупорной пропитки хлопчатобумажных тканей. Его формула приведена ниже. Напишите механизм образования этого соединения.

$$P^{\oplus}(CH_2OH)_4Cl^{\ominus}$$

ТОФХ

21. Одним из основных продуктов реакции между дифенилфосфидом натрия и 1-алкинилбромидом является тризамещенный фосфин. Напишите механизм этой реакции.

$$RC{\equiv}CBr + Na^{\oplus}(C_6H_5)_2P^{\ominus} \longrightarrow RC{\equiv}C\text{—}P(C_6H_5)_2 + NaBr$$

РАЗЛОЖЕНИЕ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЩЕЛОЧЕЙ. При нагревании аммониевой соли, содержащей атом водорода в β-положении, в присутствии едкого натра образуется алкен по механизму E2.

$$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}\text{—}CH_2CH_3\ \overset{\ominus}{O}H \xrightarrow[\text{нагревание}]{} (CH_3)_3N + CH_2{=}CH_2 + H_2O$$

Из фосфониевых солей в аналогичных условиях получаются *алканы* и фосфиноксиды. Наблюдаемое различие объясняется тем, что соль фосфония превращается в фосфоран, который может разлагаться по механизму E2 с образованием связи P=O и карбаниона. (Обратите внимание на то, что карбанион весьма редко отщепляется в реакции с механизмом E2.)

$$CH_3\text{—}\overset{\oplus}{P}(CH_3)_2\text{—}CH_2C_6H_5 + OH^{\ominus} \rightleftharpoons CH_3\text{—}P(CH_3)_2(OH)(CH_2C_6H_5)$$

фосфоран

$$(CH_3)_3P(OH)(CH_2C_6H_5) + \overset{\ominus}{O}H \longrightarrow (CH_3)_3P{=}O + :\overset{\ominus}{C}H_2C_6H_5 \xrightarrow{H_2O} CH_3C_6H_5 + OH^{\ominus}$$

---

22. Предложите метод осуществления следующего превращения, используя фосфорорганические соединения. Можно пользоваться всеми необходимыми реагентами.

$$HOCH_2C_6H_5 \rightsquigarrow CH_3C_6H_5$$

23. Почему схема *а* (приведена ниже) менее важна, чем схема *б*?

$$CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{P}}{<}^{O-H}_{CH_2C_6H_5} \overset{\ominus}{O}H \xrightarrow{a} CH_3-\overset{O^{\ominus}}{\underset{CH_3}{P^{\oplus}}}-CH_2C_6H_5 + CH_3^{\ominus}$$

$$CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{P}}{<}^{O-H}_{CH_2C_6H_5} \overset{\ominus}{O}H \xrightarrow{б} CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{P^{\oplus}}}-O^{\ominus} + \overset{\ominus}{C}H_2C_6H_5$$

РЕАКЦИЯ АРБУЗОВА. В реакции Арбузова использованы два важных аспекта химии органических соединений фосфора—высокая нуклеофильность трехвалентного фосфора и тенденция к образованию фосфорильной группы — в качестве удачного метода превращения спиртов в алкилгалогениды. Ниже приведена реакция триалкилфосфита с алкилгалогенидом, дающая новый алкилгалогенид и диалкилфосфонат.

$$\underset{\text{триалкилфосфит}}{(AlkO)_3P} + Alk'-X \longrightarrow \underset{\text{диалкилалкилфосфонат}}{(AlkO)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}Alk'} + Alk-X \quad \text{реакция Арбузова}$$

Реакция начинается с нуклеофильной атаки фосфита на галогенид. Затем под действием замещенного галогенида из промежуточного катиона образуются конечные продукты. Легкость замещения вызвана прочностью связи P=O.

$$3CH_3CH_2OH + PCl_3 \rightarrow \underset{\text{триэтилфосфит}}{P(OCH_2CH_3)_3}$$

$$(C_2H_5O)_3P + CH_3CH_2CH_2Cl \xrightarrow{S_N2} CH_3CH_2CH_2\overset{\oplus}{P}(OC_2H_5)_3\ Cl^{\ominus}$$

$$CH_3-CH_2-O-\overset{OC_2H_5}{\underset{OC_2H_5}{P^{\oplus}}}-CH_2CH_2CH_3 \ (Cl^{\ominus}) \xrightarrow{S_N2} CH_3CH_2Cl + \overset{\ominus}{O}-\overset{\oplus}{P}(OC_2H_5)_2CH_2CH_2CH_3$$

реакция Арбузова

---

24. Напишите механизм приведенной ниже реакции, которая представляет собой удобный способ получения ацилхлоридов.

$$3RCO_2H + PCl_3 \rightarrow 3RC(O)Cl + OP(OH)_2H$$

Объясните, почему эта реакция в отличие от взаимодействия между карбоновой и соляной кислотами с успехом может применяться для синтеза ацилгалогенидов?

24.13. БИОХИМИЯ ФОСФОРА

До сих пор наше внимание было сосредоточено на фосфинах и в меньшей степени на их простых производных. Фосфор встречается во всех живых системах, но, как правило, не в виде своих органических соединений, а в составе фосфорной, *дифосфорной* и *трифосфорной кислот*. Дифосфорную кислоту называют иногда пирофосфорной, так как можно представить, что она полу-

чается при нагревании («пиролизе») фосфорной кислоты с потерей молекулы воды.

$$\mathrm{HO-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-OH} \qquad \mathrm{HO-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-OH} \qquad \mathrm{HO-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-OH}$$

фосфорная кислота — дифосфорная (пирофосфорная) кислота — трифосфорная кислота

Обычно в природе встречаются моноэфиры этих кислот (т. е. они содержат только одну алкоксигруппу), что отражено в их названиях. *Например, метилфосфат, метилдифосфат и метилтрифосфат — это монометиловые эфиры трех различных кислот, а не три разных эфира одной и той же кислоты.* Поскольку в этих моноэфирах замещен только один из кислотных атомов водорода, биологически важные фосфаты обладают кислыми свойствами и в физиологических условиях существуют в основном в виде анионов. Вот почему их иногда пишут как кислоты, а иногда — как анионы.

$$\mathrm{CH_3O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-OH \;\underset{\longleftarrow}{\overset{2H_2O}{\longrightarrow}}\; CH_3O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O^{\ominus}+2H_3O^{\oplus}} \quad \text{метилфосфат}$$

$$\mathrm{CH_3O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-OH \;\underset{\longleftarrow}{\overset{3H_2O}{\longrightarrow}}\; CH_3O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O^{\ominus}+3H_3O^{\oplus}} \quad \text{метилдифосфат}$$

$$\mathrm{CH_3O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-OH \;\underset{\longleftarrow}{\overset{4H_2O}{\longrightarrow}}\; CH_3O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O^{\ominus}+4H_3O^{\oplus}}$$

метилтрифосфат

Важная биологическая роль моно-, ди- и трифосфатов связана с реакциями их взаимопревращения. Типичным примером может служить образование монофосфата и пирофосфат-аниона $P_2O_7^{4-}$ (в биохимической литературе его обычно обозначают буквами ФФ) из трифосфата.

$$\mathrm{H_2O+CH_3O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O^{\ominus} \longrightarrow}$$

$$\mathrm{\longrightarrow CH_3O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O^{\ominus}+{}^{\ominus}O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{P}}-O^{\ominus}+2H^{\oplus}}$$

пирофосфат-анион (ФФ)

МАКРОЭРГИЧЕСКАЯ ФОСФАТНАЯ СВЯЗЬ. Когда физикохимики говорят о связях, обладающих высокой энергией, они обычно имеют в виду довольно устойчивые связи. Биохимики же нередко называют «макроэргической» связь, которая не отличается высокой прочностью и легко освобождает энергию в процессе реакции с другими соединениями. Многие биологические молекулы обладают такими макроэргическими фосфатными связями, т. е. большой отрицательной величиной ΔG гидролиза (см. табл. 24-3).

Таблица 24-3

Стандартная свободная энергия гидролиза фосфорилированных соединений[a]

Соединение: название	Соединение: структура	ΔG°, ккал/моль
Фосфоенолпировиноградная кислота	$CH_2{=}C(O{\sim}PO(OH)_2){-}CO_2H$	−14,80
1,3-Дифосфоглицериновая кислота	$(HO)_2OPOCH_2CH(OH)C(=O){-}O{\sim}PO(OH)_2$	−11,80
Ацетилфосфорная кислота	$CH_3C(=O){-}O{\sim}PO(OH)_2$	−10,10
АТФ	См. гл. 20, разд. «Основные термины»	−7,30
Глюкозо-1-фосфорная кислота	CH_2OH, H, O, H, OH, H, HO, $O{\sim}PO(OH)_2$, H, OH	−5,00
Глюкозо-6-фосфорная кислота	$CH_2O{\sim}PO(OH)_2$, H, O, H, OH, H, HO, OH, H, OH	−3,30
Глицеро-1-фосфорная кислота	$HOCH_2CH(OH)CH_2O \sim PO(OH)_2$	−2,20

[a] Соединения с высокоэнергетическими фосфатными связями расположены вверху таблицы (в системе СИ 1 ккал = 4184 Дж).

Из табл. 24-3 становится ясно, почему аденозинтрифосфат (АТФ) играет столь важную роль в снабжении биологических процессов «энергией». Соединения с высокими отрицательными значениями ΔG подвергаются полному гидролизу в условиях равновесия, в то время как соединения с низкими отрицательными величинами ΔG гидролизуются лишь частично. Иными словами, соединение с высоким отрицательным значением ΔG легко теряет фосфатную группу. Так как АТФ характеризуется *промежуточной величиной* ΔG, он может без труда отщеплять фосфат-ион с образованием аденозиндифосфата (АДФ), который столь же легко способен присоединять фосфатную группу, давая опять АТФ.

$$\text{АТФ} + H_2O \rightleftarrows \text{АДФ} + H_3PO_4 + \text{энергия}$$

$$\underset{\text{АТФ}}{\text{аденозин}{-}O{-}\overset{O}{\underset{O^{\ominus}}{\overset{\|}{\underset{|}{P}}}}{-}O{-}\overset{O}{\underset{O^{\ominus}}{\overset{\|}{\underset{|}{P}}}}{-}O{-}\overset{O}{\underset{O^{\ominus}}{\overset{\|}{\underset{|}{P}}}}{-}O^{\ominus}} \xrightleftharpoons{H_2O}$$

$$\rightleftarrows \underset{\text{АДФ}}{\text{аденозин}{-}O{-}\overset{O}{\underset{O^{\ominus}}{\overset{\|}{\underset{|}{P}}}}{-}O{-}\overset{O}{\underset{O^{\ominus}}{\overset{\|}{\underset{|}{P}}}}{-}OH} + HO{-}\overset{O}{\underset{O^{\ominus}}{\overset{\|}{\underset{|}{P}}}}{}^{\ominus}{-}O^{\ominus}$$

Это равновесие позволяет системе АТФ — АДФ присоединить фосфатную группу от соединения, обладающего большей энергией (например, ацетилфосфата), в результате чего АДФ превращается в АТФ, а затем перенести ее на соответствующий акцептор с образованием соединения, более бедного энергией (например, глицеро-1-фосфата); при этом АТФ превращается обратно в АДФ. Таким образом, биологическое значение АТФ, своего рода «дедушки» всех макроэргических соединений, вытекает из его способности функционировать в качестве фосфатного «челнока»; это свойство АТФ обусловлено *промежуточным* значением его энергии по сравнению с другими фосфатами.

Аденозинтрифосфат состоит из трех фосфатных групп, но только две из них отщепляются чрезвычайно легко; следовательно, именно они обладают макроэргическими связями. В АДФ присутствует лишь одна такая связь. Макроэргические связи принято обозначать изогнутой чертой, как это показано в приведенных ниже формулах АТФ и АДФ.

$$\text{аденозин}-O-\overset{O^\ominus}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-O\sim\overset{O^\ominus}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-O\sim\overset{O^\ominus}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-O^\ominus$$

АТФ

$$\text{аденозин}-O-\overset{O^\ominus}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-O\sim\overset{O^\ominus}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-O^\ominus$$

АДФ

Почему же в случае АТФ или любого другого фосфата с макроэргическими связями гидролиз идет столь легко? Иными словами, почему продукты гидролиза обладают значительно меньшей энергией, чем исходное вещество? На этот вопрос можно ответить по-разному. При pH 7 молекулы АТФ несут около четырех отрицательных зарядов, расположенных рядом друг с другом, что приводит к увеличению так называемого «напряжения электрического поля». При гидролизе отталкивание зарядов частично уменьшается за счет образования двух отрицательно заряженных ионов. Поскольку эти ионы несут одноименные заряды, они почти не способны к спонтанной рекомбинации.

Кроме того для двух образующихся анионов можно нарисовать больше резонансных структур, чем для исходного трифосфата. Поэтому продукты гидролиза будут устойчивее исходного соединения.

ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФОСФАТЫ. В биологических системах встречаются не только макроэргические органические фосфаты. Скелеты дезоксирибонуклеиновых и рибонуклеиновых кислот (биологических полимеров) построены из чередующихся единиц углеводов (сахаров — соединений, содержащих несколько гидроксильных групп) и остатков фосфорной кислоты. ДНК и РНК представляют собой не что иное, как высокомолекулярные полимерные фосфатные эфиры, к скелету которых присоединены необычные амины. Часть такого скелета схематически показана ниже.

$$\cdots H]-O-[\text{сахар}]-O-[H\ \ HO]-\overset{OH}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-[OH\ \ H]-O-[\text{сахар}]-O-[H\ \ HO]-\overset{OH}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-[OH\cdots$$

$$\downarrow -H_2O \qquad \downarrow -H_2O \qquad \downarrow -H_2O$$

$$-O-[\text{сахар}]-O-\overset{OH}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-O-[\text{сахар}]-O-\overset{OH}{\underset{O^\ominus}{P^\oplus}}-$$

фрагмент скелета молекулы ДНК или РНК

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

$p\pi$ — $d\pi$-Связывание. Образование π-связи за счет заполнения свободной d-орбитали одного атома «несвязывающей» парой электронов соседнего атома происходит при возникновении кратных связей в илидах.

Септицемия. Бактериальная инфекция крови.

Сульфамидные препараты. Химиотерапевтические препараты, являющиеся производными сульфаниламида.

$$H_2N-C_6H_4-S(=O)_2-NH_2 \qquad H_2N-C_6H_4-S(=O)_2-NH-$$

сульфаниламид — сульфаниламидная группа

Не все производные сульфаниламида обладают антимикробным действием. Толбутамид (бутамид), например, применяется для лечения диабета. Некоторые сульфаниламиды совсем лишены биологической активности.

$$H_3C-C_6H_4-S(=O)_2-NH-C(=O)-NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$$

толбутамид (бутамид)

Тератоген. От греческих слов *teratos* («чудовище») и *genés* («рожденный»). Вещество, воздействующее на клеточную дифференциацию (или развитие) таким образом, что различные органы или структуры зародыша развиваются ненормально, приводя к так называемому «дефекту рождения».

Тиокарбонильная группа. Двойная связь между атомами серы и углерода ($>C=S$), которые содержат sp^2-гибридные орбиты. Тиокарбонильные соединения (например, тиоальдегиды) не относятся к илидам, так как d-орбитали не участвуют в образовании их связей. Большинство тиокарбонильных соединений отличается высокой реакционной способностью. Тиоуксусная кислота, тиокислота, встречается почти исключительно в виде своего тиолового таутомера.

$$CH_3-C(=S)-OH \rightleftarrows CH_3-C(SH)=O$$

тиоуксусная кислота

Тиокарбонильные производные спиртов (*ксантогенаты*) часто применяются в органическом синтезе. Например, при взаимодействии алкоксид-ионов с сероуглеродом и последующей реакции с иодистым метилом образуются O-алкилметилксантогенаты.

$$RO^{\ominus} + CS_2 \longrightarrow R-O-C(=S)-S^{\ominus} \xrightarrow[-I^{\ominus}]{CH_3I} R-O-C(=S)-S-CH_3$$

O-алкилметилксантогенат

Подобные производные легко подвергаются пиролизу (разложению при нагревании), давая алкены. Примером может служить приведенная ниже **реакция Чугаева.** Она позволяет превращать спирты в алкены в отсутствие кислоты и тем самым дегидратировать спирты, избегая изомеризации и других побочных реакций.

$$CH_3-CH(H)-CH_2-O-C(=S)-S-CH_3 \xrightarrow{150^\circ} CH_3-CH=CH_2 + [CH_3-S-C(=O)-SH]$$

O-пропилметилксантогенат

$[CH_3-S-C(=O)-SH]$ неустойчив $\longrightarrow CH_3SH + COS$

Фолат. Ионизованная фолиевая кислота.

Фосфоран. Соединение пятивалентного фосфора. Если две из этих пяти связей образуют двойную связь (как, например, в илидах), соединение называют *алкилиденфосфораном*. Фосфораном является также гипотетическое соединение PH_5.

Фосфорильная группа. Группа, в которой атом фосфора соединен с атомом кислорода двойной связью $-P=O$.

Цвиттер-ион. Форма ковалентного соединения с разделенными зарядами:

$$H_3\overset{\oplus}{N}-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle H}{C}}-CO_2^{\ominus} \rightleftarrows H_2N-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle H}{C}}-CO_2H$$

аланин (цвиттер-ион) — аланин (ковалентная форма)

Циклизация по Торпу. Катализируемая основаниями конденсация динитрила с образованием β-кетонитрила. В реакции используется кислотность атома водорода при углеродном атоме, соседнем с цианогруппой, а также способность анионов присоединяться по месту тройной связи между атомами углерода и азота. (См. задачу 31 в гл. 20.)

$$\begin{matrix} CH_2-C{\equiv}N \\ | \\ CH_2-CH_2-\underset{H}{CH}-CN \end{matrix} \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \begin{matrix} CH_2-C{\equiv}N \\ | \\ CH_2-CH_2-\overset{\ominus}{\underset{H}{C}}-CN \end{matrix} \rightarrow \text{цикл. } CH_2-\overset{N^{\ominus}}{\overset{\|}{C}}-C(H)(CN)-CH_2-CH_2$$

циклизация по Торпу

$$\xrightarrow{C_2H_5OH} \text{цикл. } CH_2-\overset{NH}{\overset{\|}{C}}-C(H)(CN)-CH_2-CH_2 \xrightarrow[15^{\circ}C]{H_3\overset{\oplus}{O}} \text{цикл. } CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C(H)(CN)-CH_2-CH_2$$

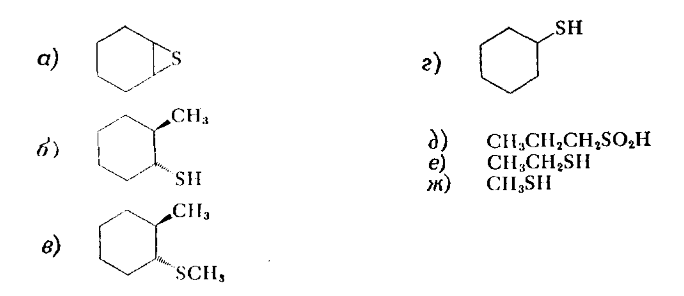
2-цианциклопентанон (β-кетонитрил)

ЗАДАЧИ

25. Исходя из тиола и используя любые другие необходимые реагенты, синтезируйте следующие соединения:

а) CH_3SSCH_3
б) $CH_3SCH_2CH_3$
в) $CH_3SCH_2CH_2SCH_3$
г) $(CH_3)_2C(SCH_3)_2$
д) $CH_3S(O)C_6H_5$
е) $CH_3S(O)_2C_6H_5$
ж) $C_6H_5SO_3H$
з) CH_3CH_3
и) $(CH_3)_3S^{\oplus}\ Br^{\ominus}$
к) CH_3D

26. Исходя из алкена и используя любые другие необходимые реагенты, синтезируйте следующие соединения:



д) $CH_3CH_2CH_2SO_2H$
е) CH_3CH_2SH
ж) CH_3SH

27. Сколько диастереомеров возможно для следующих соединений?

а) $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-CH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-CH_3$

в) $CH_3-\underset{^{18}O}{\underset{\|}{\overset{^{16}O}{\overset{\|}{S}}}}-CH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-CH_3$

б) $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-OCH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-CH_3$ г) (циклический сульфоксид с $S=O$, заместители H_3C и C_2H_5)

28. При взаимодействии диметилсульфида с Br_2 при низкой температуре образуется кристаллический аддукт. Гидролиз этого аддукта дает наряду с другими соединениями диметилсульфоксид. Напишите механизм этого превращения.

29. Используя любые необходимые исходные вещества, синтезируйте следующие соединения. В некоторых нетривиальных случаях вам придется использовать органические соединения серы.

а) $CH_3CH_2CHD_2$
б) $CH_3CD_2CH_3$
в) $CH_2DCH_2CH_2D$
г) $CH_3C(O)CH_2CH_3$
д) (структура)
е) $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$
ж) (структура)
з) (структура)
и) (структура)

*30**. Реакция диметилсульфоксида с метилиодидом приводит к появлению аддукта (1 : 1), который при нагревании изомеризуется. Спектр ЯМР этого аддукта состоит из двух синглетов с относительными интенсивностями 2 : 1. При растворении в D_2O в присутствии следов основания аддукт включает шесть атомов дейтерия. Если нагревать этот гексадейтероаддукт в отсутствие растворителя, он разлагается на $CD_3S(O)CD_3$ и CH_3I. Объясните эти явления.

31. Сульфинил- и сульфонилхлориды, содержащие атом водорода в α-положении, реагируют с триалкиламинами с образованием соответственно сульфоксидов и сульфонов тиокетонов.

$$R_2CH-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-Cl \xrightarrow[-HCl]{R_3N} R_2C=S{=}O$$

$$R_2CH-\underset{O}{\underset{\|}{\overset{O}{\overset{\|}{S}}}}-Cl \xrightarrow[-HCl]{R_3N} R_2C=S(=O)_2$$

Объясните, почему реакция А дает два продукта, а реакция Б — только один.

А: (флуорен с группами H и $S(O)Cl$ в положении 9 и CH_3 в кольце) $\xrightarrow[-HCl]{R_3N}$

Б: (флуорен с группами H и SO_2Cl в положении 9 и CH_3 в кольце) $\xrightarrow[-HCl]{R_3N}$

---

* Решение этой задачи требует знания ЯМР-спектроскопии.

32. *п*-Нитробензолсульфенилхлорид использовался для получения производных алкенов. Пример такой реакции дан ниже. Напишите ее механизм.

$$C_6H_{10} + O_2N{-}C_6H_4{-}S{-}Cl \rightarrow$$ 2-хлорциклогексил-(4-нитрофенил)сульфид (Cl, $S{-}C_6H_4{-}NO_2$)

33. Сульфоксиды восстанавливаются до соответствующих сульфидов в результате продолжительного нагревания с HCl или, быстрее, с HI. Напишите механизм этой реакции.

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{S}}{-}R + 2HI \longrightarrow R{-}S{-}R + H_2O + I_2$$

34. Нитрование метилфенилсульфоксида дает с хорошим выходом метил-*п*-нитрофенилсульфоксид, в то время как при нитровании метилфенилсульфона образуется метил-*м*-нитрофенилсульфон. Чем объясняется это различие?

35. Сульфоксиды, содержащие атом водорода в β-положении, дают алкены в результате реакции пиролитического отщепления. Напишите механизм реакции, согласуясь с показанной ниже стереохимией.

$$R{-}\overset{O}{\overset{\|}{S}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}H \xrightarrow{\text{нагревание}} [R{-}S{-}OH] + {>}C{=}C{<}$$

неустойчиво

$$CH_3(H)(C_6H_5)C{-}C(H)(C_6H_5){-}\overset{O}{\overset{\|}{S}}{-}C_6H_5 \xrightarrow{80°C} (CH_3)(C_6H_5)C{=}C(C_6H_5)(H)$$

$$C_6H_5(H)(CH_3)C{-}C(H)(C_6H_5){-}\overset{O}{\overset{\|}{S}}{-}C_6H_5 \xrightarrow{80°C} (C_6H_5)(CH_3)C{=}C(C_6H_5)(H)$$

*36** На стр. 378 представлены спектры ЯМР этил-*п*-толилсульфоксида (*А*), этил-*п*-толилсульфида (Б) и этил-*п*-толилсульфона (*В*). Объясните, почему эти спектры различаются между собой.

37. Тиантрен получают взаимодействием бензола с дихлоридом серы в присутствии $AlCl_3$. Напишите механизм его образования.

$$2\,C_6H_6 + 2SCl_2 \xrightarrow{AlCl_3} C_{12}H_8S_2 + 2HCl$$

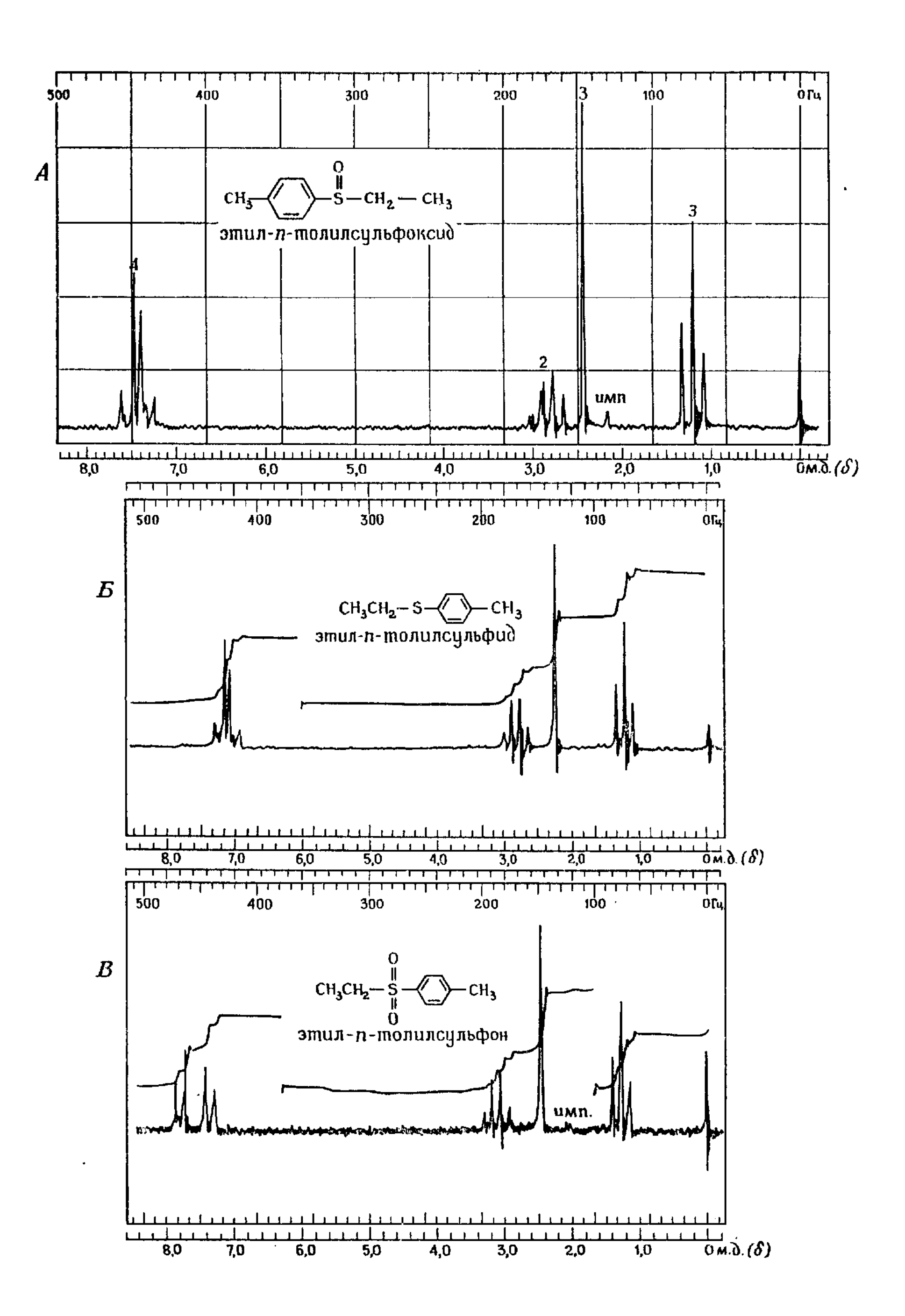
тиантрен

Как можно синтезировать феноксатиин?

феноксатиин

38. Тиоксантон получают с очень хорошим выходом, растворяя тиосалициловую кислоту в концентрированной серной кислоте и избытке бензола, а затем разбавляя раствор водой. Напишите механизм реакции. (*Примечания*. Реакцию следует проводить

* Решение этой задачи требует знания ЯМР-спектроскопии.


А
этил-п-толилсульфоксид
имп
Б
этил-п-толилсульфид
В
этил-п-толилсульфон
имп.
м.д. (δ)
Гц

под тягой, так как SO_2 обладает неприятным запахом. Вместо тиосалициловой кислоты можно взять показанный внизу дисульфид.)

CO_2H, SH + бензол $\xrightarrow{H_2SO_4}$ тиоксантон (O, S)

тиосалициловая кислота — тиоксантон

CO_2H, S — S, CO_2H

(другой исходный продукт)

39. Почему равновесие приведенной ниже реакции сдвинуто вправо?

$$R-\overset{\overset{\displaystyle S}{\|}}{S}-S-H+H_2O \rightleftarrows R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH+H_2S$$

*40**. Недавно Д. Мартин с сотрудниками синтезировал и изучил соединения типа $R_2S(OR)_2$. Типичным примером может служить соединение **Б**, синтез которого показан ниже.

OR, $S^{\oplus}$ $Cl^{\ominus}$, C_6H_5, C=O, OR $\xrightarrow{RO^{\ominus}}$ OR C_6H_5, S, OR, C=O, OR + $Cl^{\ominus}$

А — Б

где $R = C_6H_4-C(CF_3)_2-$

Эти исследователи сообщили, что ЯМР-спектры ^{19}F подтверждают структуру **Б**, поскольку трифторметильным группам S-алкоксилигандов соответствуют два квартета. а) Почему именно квартеты? б) Что означает это наблюдение и почему оно, в частности, доказывает существование структуры **Б**, а не показанного ниже равновесия **В**?

В OR, $S^{\oplus}$, C_6H_5, C=O, OR; $^{\ominus}OR$ $\rightleftarrows$ $RO^{\ominus}$ C_6H_5, $S^{\oplus}$, OR, C=O, OR

41. Назовите следующие соединения:

а) $(C_6H_5CH_2O)_2P(OH)$
б) $(C_6H_5CH_2O)_2HPO$
в) $(C_6H_5)_3PCH_2$
г) $C_6H_5P(CH_2C_6H_5)Cl$
д) $(CH_3)_2POCH_3$
е) $(CH_3)_3PO$
ж) $OP(CH_3)_2C_2H_5$
з) $C_6H_5P(NH_2)_2$
и) $(n\text{-}CH_3C_6H_4)_2PNH_2$
к) $[(CH_3)_2N]_3P$
л) $[(CH_3)_2N]_3PO$

---

* Решение этой задачи требует знания ЯМР-спектроскопии.

42. Гипофосфористая кислота H_3PO_2 представляет собой одну из устойчивых кислородных кислот фосфора. Как ее можно еще назвать? Для каких органических синтезов она применяется? (Мы об этом уже говорили в гл. 21, посвященной аминам.)

43. Почему триметилфосфит кипит при 111 °С, а триметилфосфат — при 198 °С?

44. а) Почему аммиак почти 2000 раз лучше растворим в воде, чем фосфин? б) Фосфин или аммиак кипит при более высокой температуре? в) Какая связь между двумя этими свойствами?

45. Синтез алкилфосфитов из трихлорида фосфора и спирта проводят в присутствии третичного амина, который реагирует с соляной кислотой, образующейся в этой реакции. В отсутствие амина получатся в большом количестве диалкилфосфонат и алкилхлорид, а выход фосфита соответственно снизится. Объясните, что произойдет, если представленную ниже реакцию проводить в отсутствие амина.

$$ROH + PCl_3 \rightarrow (RO)_3P \text{ (в присутствии амина)}$$

$$ROH + PCl_3 \rightarrow (RO)_3P + RCl + (RO)_2P(O)H \text{ (в отсутствие амина)}$$

46. Напишите реакции, при помощи которых можно осуществить следующие превращения:

а) трихлорид фосфора → этилди-*н*-пропилфосфинит
б) трихлорид фосфора → метилфенилфосфин
в) фосфин → *трет*-бутилдиметилфосфин
г) триэтилфосфит → диэтилфосфиноксид

47. Диалкилфосфины реагируют с молекулярным кислородом с образованием соответствующего оксида. Напишите механизм реакции. (*Примечание*: рассмотрите структуру молекулярного кислорода.)

48. Почему амид натрия можно использовать для превращения моноалкилфосфина в его натриевую соль, но не для получения соответствующей натриевой соли из диалкилфосфина?

49. Моно- и диалкилфосфины легко получить при помощи свободнорадикальной цепной реакции присоединения фосфина или моноалкилфосфина к алкену. Напишите механизм этих реакций, включая стадии инициирования, роста цепи и ее обрыва.

$$PH_3 + CH_2{=}CHR \xrightarrow{R\cdot} H_2PCH_2CH_2R$$

$$R'PH_2 + CH_2{=}CHR \xrightarrow{R\cdot} R'PHCH_2CH_2R$$

*50**. Реакция триметилфосфита с этилбромацетатом дает **А**. Соединение **А** реагирует с гидридом натрия, образуя соль, при взаимодействии которой с ацетоном получается **Б**. Объясните образование **А** и **Б**. Напишите структурную формулу промежуточной натриевой соли. [*Примечание*: в спектре ЯМР соединения **Б** ($C_7H_{12}O_2$) имеются три резонансных сигнала метильной группы.]

51. Реакция трифенилфосфина с иодбензолом дает **А** ($C_{24}H_{20}PI$). Это водорастворимое соединение взаимодействует с водным нитратом серебра, в результате чего выпадает осадок. При реакции **А** с фениллитием возникают два продукта: один нерастворим в воде (соединение **Б**), а другой (соединение **В**, молекулярная масса 134) растворяется в воде, имеет довольно высокую температуру плавления и взаимодействует с водным раствором нитрата серебра, образуя осадок. Назовите соединения **А**, **Б** и **В**.

52. При рассмотрении спиртов мы говорили о том, что тригалогениды фосфора можно использовать для превращения спиртов в алкилгалогениды. В данной главе мы обратили ваше внимание на то, что при реакции спиртов с тригалогенидами фосфора (особенно с PCl_3) образуются триалкилфосфиты. Как можно согласовать эти два наблюдения? (*Примечание*: по легкости образования алкилгалогениды располагаются в следующей последовательности: $PI_3 > PBr_3 > PCl_3$. При взаимодействии первичных спиртов с PCl_3 получается в основном эфир фосфористой кислоты, в то время как PI_3 в тех же условиях дает преимущественно алкилиодиды.)

53. В результате присоединения триэтилфосфина к **А** образуется не полимер, а устойчивый аддукт (1 : 1). Объясните это наблюдение и нарисуйте структурную формулу аддукта.

O
=CHC$_6$H$_5$
O

А

* Решение этой задачи требует знания ЯМР-спектроскопии.

54. Диметилфенилфосфин реагирует с эписульфидом *цис*-2-бутена, образуя сернистый диметилфенилфосфин и *цис*-2-бутен. Напишите механизм, который согласуется и не согласуется с этим наблюдением.

$$C_6H_5P(CH_3)_2 + \underset{\text{эписульфид цис-2-бутена}}{H(CH_3)C\overset{S}{—}C(CH_3)H} \rightarrow \underset{}{H(CH_3)C{=}C(CH_3)H} + \underset{\text{сернистый диметилфенилфосфин}}{C_6H_5(CH_3)_2\overset{\oplus}{P}\overset{\ominus}{S}}$$

эписульфид *цис*-2-бутена; сернистый диметилфенилфосфин

55. Алленовые производные фосфиноксидов можно получить при помощи приведенной ниже реакции. Напишите ее механизм.

$$(C_6H_5)_2P—O—C(CH_3)_2C{\equiv}CH \xrightarrow{25°C} (C_6H_5)_2P(O)CH{=}C{=}C(CH_3)_2$$

56. Растворы фосфинов в галогенсодержащих растворителях часто бывают неустойчивыми и образуют илиды. Типичным примером может служить реакция трифенилфосфина с тетрахлоридом углерода. Какие продукты получатся при этом? (*Примечание*: если реакция идет в присутствии алкена, производные циклопропана не образуются.)

$$(C_6H_5)_3P + CCl_4 \rightarrow (C_6H_5)_3P{=}CCl_2 + (C_6H_5)_3PCl_2$$

57. Трифенилфосфин взаимодействует с хлорметилметиловым эфиром (CH_3OCH_2Cl) с образованием соли, которая превращается в илид в результате реакции с сильным основанием. Ниже показано, как при помощи этого илида можно получать из кетонов альдегиды, содержащие на один атом углерода больше. Назовите илид и соединение A и покажите, как A превращается в конечный продукт.

$$\text{циклогексанон} + \text{илид} \rightarrow \underset{\text{выделяется (71\%)}}{A(C_8H_{14}O)} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \underset{(84\%)}{\text{циклогексан-}CH(CHO)}$$

58. Трифенилфосфин реагирует с тетрацианэтиленом, образуя фосфоран. Полученное соединение отвечает брутто-формуле $C_{30}H_{15}N_8P$, содержит четыре кольца, четыре sp^3-гибридизованных, восемь sp^2-гибридизованных и восемь sp-гибридизованных атомов углерода. Каковы структура и механизм образования этого соединения?

59. Предложите механизм, по которому осуществляется следующая, катализируемая трифенилфосфином реакция:

$$CH_3O—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH{=}CH—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OCH_3 \xrightarrow[1\ ч]{(C_6H_5)_3P;\ 150\ °C} CH_3—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH{=}CH—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OCH_3$$

25. АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

25.1. ВВЕДЕНИЕ

В принципе любое соединение, которое содержит одновременно и кислотную функциональную группу, и аминогруппу, является *аминокислотой*. Однако чаще всего этот термин применяется для обозначения карбоновых кислот, аминогруппа которых находится в α-положении по отношению к карбоксильной группе. Ни один из известных нам живых организмов не обходится без аминокислот. Аминокислоты, как правило, входят в состав полимеров — *белков*. Белки служат питательными веществами, регулируют обмен веществ, способствуют поглощению кислорода, играют важную роль в функционировании нервной системы, являются механической основой мышечного сокращения и главным опорным материалом живых организмов, участвуют в передаче генетической информации и т. д.

$$RCH(NH_2)CO_2H \quad \text{или} \quad R-\underset{NH_2}{\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H \quad \alpha\text{-аминокислота}$$

25.2. НОМЕНКЛАТУРА

В природе встречается свыше 70 аминокислот, но только 20 из них играют важную роль в живых системах. Названия этих кислот (и их сокращения, которые также часто используются) вместе со структурными формулами приведены в табл. 25-1. Все аминокислоты, за исключением пролина и оксипролина (см. табл. 25-1), имеют структуру $R—CH(NH_2)CO_2H$; различия между аминокислотами определяются природой радикала. В некоторых случаях отличия между радикалами незначительны: так, α-аминокислоты глутамин и аспарагин являются моноамидами соответственно глутаминовой и аспарагиновой кислот.

$$H_2N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_2-\underset{NH_2}{\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H$$

глутамин

$$HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_2-\underset{NH_2}{\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H$$

глутаминовая кислота

$$H_2N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\underset{NH_2}{\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H$$

аспарагин

$$HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\underset{NH_2}{\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H$$

аспарагиновая кислота

Таблица 25-1

Наиболее распространенные α-аминокислоты ($R—CHNH_2CO_2H$)

Название (сокращение)	R	Изоэлектрическая точка (pI)
Глицин (gly)	H—	5,97
Аланин (ala)	CH_3—	6,02
Валин (val)	$(CH_3)_2CH$—	5,97
Лейцин (leu)	$(CH_3)_2CHCH_2$—	5,98
Изолейцин (ile, ileu)	$CH_3CH_2CH(CH_3)$—	6,02
Пролин [a] (pro)	[структурная формула: пирролидиновое кольцо (NH) —CO_2H]	6,10
Оксипролин [a] (hypro)	[структурная формула: пирролидиновое кольцо (NH) —CO_2H, HO]	5,78
Фенилаланин (phe)	$C_6H_5CH_2$—	5,88
Триптофан (try)	[структурная формула: индольное кольцо (NH) —CH_2—]	5,88
Метионин (met)	$CH_3SCH_2CH_2$—	5,75
Аспарагиновая кислота (asp)	HO_2CCH_2—	2,87
Аспарагин [asp(NH_2) или asn]	$H_2NC(O)CH_2$—	5,41
Глутаминовая кислота (glu)	$HO_2CCH_2CH_2$—	3,22
Глутамин [glu(NH_2) или gln]	$H_2NC(O)CH_2CH_2$—	5,65
Лизин (lys)	$H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2$—	9,74
Аргинин (arg)	HN=C(H_2N)—NH—$CH_2CH_2CH_2$—	10,76
Гистидин (his)	[структурная формула: имидазольное кольцо (N, NH) —CH_2—]	7,58
Серин (ser)	$HOCH_2$—	5,68
Треонин (thr)	$CH_3CH(OH)$—	6,53
Тирозин (tyr)	HO—C_6H_4—CH_2—	5,65
Цистеин (cySH)	$HSCH_2$—	5,02
Цистин (cyS-Scy)	—$CH_2S—SCH_2$—	5,06

[a] Для этих аминокислот приведена формула целиком, так как их структура отличается общей структуры остальных аминокислот.

Цистеин и цистин способны превращаться друг в друга в результате простой окислительно-восстановительной реакции, как это свойственно любому тиолу и соответствующему дисульфиду.

$$\underset{\text{цистеин (тиол)}}{2HS-CH_2-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}}-CO_2H} \underset{\text{восстановление}}{\overset{\text{окисление}}{\rightleftarrows}} \underset{\text{цистин (дисульфид)}}{HO_2C-\overset{\overset{NH_2}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-CH_2-S-S-CH_2-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}}-CO_2H}$$

Подобное структурное сходство дает основание ожидать, что названия аминокислот уже говорят о природе их радикалов. К сожалению, тривиальные названия не позволят сделать заключение о природе радикала, если мы не знаем заранее, какой структуре соответствует данное название. Вот почему мы вынуждены запоминать для каждой аминокислоты ее название и структуру. Возможно, удобнее было бы пользоваться номенклатурой IUPAC для обозначения аминокислот, однако тривиальные названия уже прочно вошли в обиход органической химии и, что еще важнее, биохимии.

Незаменимыми называются аминокислоты, которые не могут быть синтезированы организмом из веществ, поступающих с пищей, в количествах, достаточных для того, чтобы удовлетворить физиологические потребности организма. Следующие аминокислоты принято считать незаменимыми для организма человека: *изолейцин*, *лейцин*, *лизин*, *метионин*, *фенилаланин*, *треонин*, *триптофан* и *валин*. Эти кислоты являются незаменимыми для здоровых людей; в случае некоторых нарушений обмена веществ этот список может быть продолжен. Так, фенилкетонурия (называемая также *фенилпировиноградной олигофренией* или *imbecillitas pyruvica*) представляет собой врожденное нарушение обмена веществ, каким-то образом связанное с некоторыми умственными расстройствами. Люди, страдающие этим заболеванием, нуждаются еще в одной незаменимой для них аминокислоте — *тирозине*, так как в отличие от здоровых людей их организм не может превращать фенилаланин в тирозин.

25.3. СТЕРЕОХИМИЯ

Все α-аминокислоты, за исключением глицина, содержат хиральный α-углеродный атом и могут встречаться в виде энантиомеров. В качестве примера ниже показаны оба энантиомера аспарагиновой кислоты.

HO_2C, H, H_2N, CH_2CO_2H при C; H, CO_2H, HO_2CCH_2, NH_2 при C — **аспарагиновая кислота**

При помощи химических реакций (см., например, рис. 25-1) было доказано, что почти все природные α-аминокислоты обладают одной и той же относительной конфигурацией при α-углеродном атоме. Задолго до того как стали доступны тонкие физические методы исследования, Эмиль Фишер условно приписал α-углеродному атому (—)-серина «L»-конфигурацию, а α-углеродному атому (+)-серина —«D»-конфигурацию. (При этом, если проекция α-аминокислоты по Фишеру написана так, что карбоксильная группа расположена сверху, а R—внизу, у L-аминокислоты аминогруппа будет находиться слева, а у D-аминокислоты — справа.) Схема Фишера

для определения конфигурации аминокислоты применима ко всем α-аминокислотам, обладающим хиральным α-углеродным атомом.

CO_2H	CO_2H	CO_2H	CO_2H
H_2N—┼—H	H—┼—NH_2	H_2N—┼—H	H—┼—NH_2
CH_2OH	CH_2OH	R	R
L-(—)-серин	D-(+)-серин	L-аминокислота (любая)	D-аминокислота (любая)

Как видно из рис. 25-1, L-аминокислота может быть правовращающей (+) или левовращающей (—) в зависимости от природы радикала R. Это не удивительно, поскольку «L» относится к конфигурации α-углеродного

$$H_2N-CH(CO_2H)-CH_2OH \xrightarrow[CH_3OH]{HCl} H_3\overset{\oplus}{N}-CH(CO_2CH_3)-CH_2OH\ Cl^{\ominus} \xrightarrow{PCl_5} H_3\overset{\oplus}{N}-CH(CO_2CH_3)-CH_2Cl$$

L-(—)-серин

$$\xrightarrow{HCl/H_2O} \xrightarrow{OH^{\ominus}} H_2N-CH(CO_2H)-CH_2Cl \xrightarrow[(b)\ H_3O^{\oplus}]{(a)\ Na/Hg} H_2N-CH(CO_2H)-CH_3$$

L-(+)-аланин

Рис. 25-1. Установление относительных конфигураций L-серина и L-аланина.

атома, в то время как оптическое вращение есть свойство молекулы в целом, определяемое экспериментально. Подавляющее большинство α-аминокислот, встречающихся в природе, относится к L-ряду. Их энантиоморфы, т. е. D-аминокислоты, синтезируются только микроорганизмами и называются «неприродными» аминокислотами.

Согласно номенклатуре (R, S), большинство «природных» или L-аминокислот имеет S-конфигурацию *.

H, CO_2H, CH_3, NH_2 у атома C	H, CO_2H, $C_6H_5—CH_2$, NH_2 у атома C
(S)-аланин	(S)-фенилаланин

L-Изолейцин и L-треонин, содержащие по два хиральных центра в молекуле, могут быть любыми членами пары диастереомеров в зависимости от конфигурации при β-углеродном атоме. Ниже представлены правильные абсолютные конфигурации этих природных аминокислот.

CO_2H	CO_2H
H_2N—┼—H	H_2N—┼—H
H_3C—┼—H	H—┼—OH
C_2H_5	CH_3
L-изолейцин [(2S,3S)-2-амино-3-метилвалериановая кислота]	L-треонин [(2S,3R)-2-амино-3-оксимасляная кислота]

* За исключением L-цистеина, имеющего R-конфигурацию, так как $HSCH_2$— имеет приоритет старшинств перед HO_2C—.

1. Напишите пространственные формулы лейцина, серина и валина. Укажите правильную абсолютную конфигурацию.

25.4. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА

Аминокислоты — амфотерные вещества, которые могут существовать в виде катионов или анионов. Это свойство объясняется наличием как кислотной ($—CO_2H$), так и основной ($—NH_2$) группы в одной и той же молекуле. В очень кислых растворах NH_2-группа аминокислоты протонируется, и эта кислота становится катионом. В сильнощелочных растворах карбоксильная группа аминокислоты депротонируется и кислота превращается в анион (см. ниже).

$$H_2N—C(CO_2^{\ominus})(R)—H \underset{OH^{\ominus}}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows}} H_3\overset{\oplus}{N}—C(CO_2^{\ominus})(R)—H \underset{OH^{\ominus}}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows}} H_3\overset{\oplus}{N}—C(CO_2H)(R)—H$$

$$\updownarrow$$

$$H_2N—C(CO_2H)(R)—H$$

щелочной раствор ← → кислый раствор

распределение катионов и анионов аминокислоты в растворе

В твердом состоянии аминокислоты существуют в виде **цвиттер-ионов** (известных также под названием **диполярных ионов** или **внутренних солей**). В подобных цвиттер-ионах протон переносится от карбоксильной группы к аминогруппе.

$$H_2N—C(CO_2H)(R)—H \qquad H_3\overset{\oplus}{N}—C(CO_2^{\ominus})(R)—H$$

неионная форма; идеализированная аминокислота

цвиттер-ион; аминокислота в твердом состоянии

2. При очень высоких значениях pH раствора аминокислота обладает двумя основными центрами: $—NH_2$ и $—CO_2^{\ominus}$. а) Какой из них отличается более высокой основностью? Почему? б) Что получилось бы в результате простого протонирования $H_2N—CHR—CO_2^{\ominus}$?

Если поместить аминокислоту в среду, обладающую проводимостью, и опустить туда пару электродов, то в кислых растворах аминокислота будет мигрировать к катоду, а в щелочных растворах — к аноду. При некотором значении pH, характерном для данной аминокислоты, она не будет передвигаться ни к катоду, ни к аноду, так как каждая молекула находится в виде цвиттер-иона (иными словами, она несет как положительный, так и отрицательный заряды). Это значение pH называется **изоэлектрической точкой** (pI) данной аминокислоты (см. табл. 25-1).

Изоэлектрическая точка аминокислот редко равна 7, так как зависит от кислотности иона алкиламмония, основности карбоксилат-аниона, влияния на них радикала и присутствия любой дополнительной основной или кислотной группы (см. задачу 16).

Чтобы лучше понять, почему pI аминокислот, как правило, отличается от 7, рассмотрим, что происходит при растворении в воде такой простой

моноаминомонокарбоновой кислоты, как глицин. Водный раствор глицина $[H_3\overset{\oplus}{N}CH_2CO_2^{\ominus}]$ будет слабокислым, так как кислотность кислой группы цвиттер-иона ($-NH_3^{\oplus}$) больше, чем основность его основной группы ($-CO_2^{\ominus}$).

$$H_3\overset{\oplus}{N}-CH_2CO_2^{\ominus}+H_2O \rightleftarrows H_2N-CH_2CO_2^{\ominus}+H_3O^{\oplus}$$ **реакция глицина с водой**

Для того чтобы достичь изоэлектрическую точку глицина, к водному раствору чистого глицина надо добавить кислоту в таком количестве, чтобы значение pH конечного раствора составило 6,1. Добавленные протоны подавляют ионизацию $H_3\overset{\oplus}{N}CH_2CO_2^{\ominus}$ до $H_2NCH_2CO_2^{\ominus}$ и тем самым максимально повышают концентрацию цвиттер-иона.

При пропускании постоянного тока через раствор, содержащий смесь нескольких аминокислот, каждая из них будет двигаться к катоду или аноду

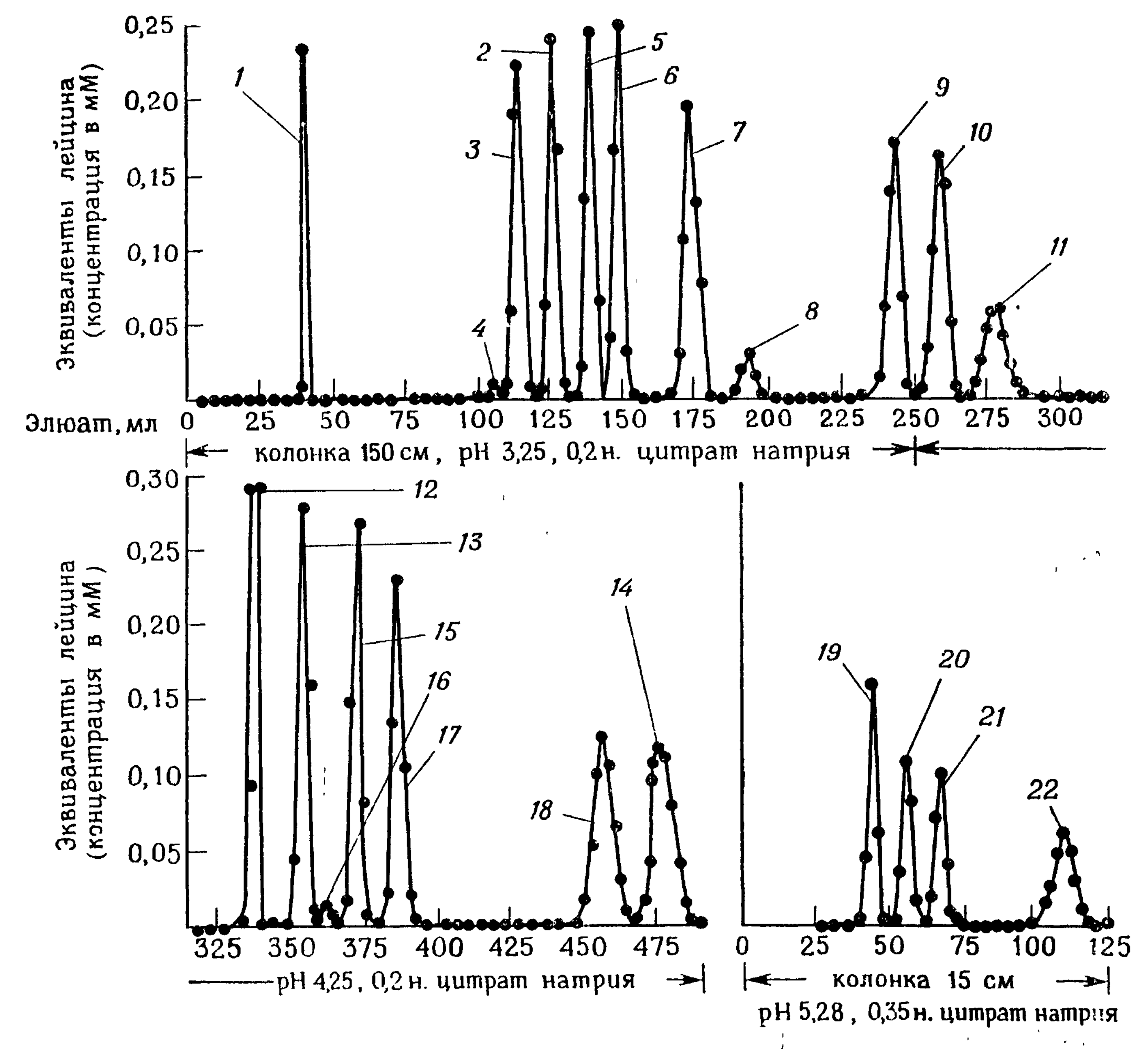


Рис. 25-2. Хроматографирование смеси аминокислот на ионообменной колонке. Формула цистеиновой кислоты $HO_2CCH(NH_2)CH_2SO_3H$ [Moore et al., Anal. Chem., 30, 1190 (1958); © by the American Chemical Society].

1 — цистеиновая кислота; 2 — сульфон метионина; 3 — аспарагиновая кислота; 4 — сульфоксиды метионина; 5 — треонин; 6 — серин; 7 — глутаминовая кислота; 8 — пролин; 9 — глицин; 10 — аланин; 11 — цистин; 12 — валин; 13 — метионин; 14 — фенилаланин; 15 — изолейцин; 16 — аллоизолейцин; 17 — лейцин; 18 — тирозин; 19 — лизин; 20 — гистидин; 21 — NH_3; 22 — аргинин.

со скоростью, зависящей от природы этой аминокислоты и от pH среды. Разделение и анализ смесей аминокислот, основанные на этом явлении, называются *электрофорезом*.

ИОНООБМЕННАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ — АНАЛИЗАТОРЫ АМИНОКИСЛОТ. При обработке едким натром нерастворимого полимера или смолы, содержащей свободные сульфогруппы, последние становятся анионами.

$$\boxed{\text{смола}}-SO_3H+NaOH(\text{водн.}) \rightarrow \boxed{\text{смола}}-SO_3^{\ominus}\,Na^{\oplus}+H_2O$$

При ионнообменной хроматографии такой смолой заполняют колонку и пропускают через нее водный раствор смеси аминокислот. Различные цвиттер-ионы дают соли с основными группами смолы и связываются с ней.

$$\boxed{\text{смола}}-SO_3^{\ominus}+H_3\overset{\oplus}{N}CHRCO_2^{\ominus} \rightarrow \boxed{\text{смола}}-SO_3^{\ominus}\,H_3\overset{\oplus}{N}CHRCO_2^{\ominus}$$

Если вводить в колонку смесь аминокислот в виде раствора катионных солей, они будут еще прочнее связываться со смолой из-за отсутствия карбоксилат-анионов.

$$H_3\overset{\oplus}{N}-CHR-CO_2^{\ominus}+HCl \rightarrow H_3\overset{\oplus}{N}-CHR-CO_2H\,Cl^{\ominus}$$

$$\boxed{\text{смола}}-SO_3^{\ominus}\,Na^{\oplus}+H_3\overset{\oplus}{N}-CHRCO_2H\,Cl^{\ominus} \xrightarrow{-NaCl} \boxed{\text{смола}}-SO_3^{\ominus}\,H_3\overset{\oplus}{N}-CHRCO_2H$$

Чтобы разделить смесь аминокислот, колонку со смолой, содержащей катионы аминокислот $H_3\overset{\oplus}{N}CHRCO_2H$, медленно промывают (*элюируют*) буфе-

А: нингидрин + $R-CHCO_2H$ (NH_2) аминокислота $\rightarrow$ ... $\xrightarrow[-CO_2]{-H_2O}$ ... $N{=}CHR$ $\xrightarrow{H_2O}$ ... NH_2 + RCHO

Б: ... NH_2 + ... OH, OH $\rightarrow$ ... =N– ... H $\xrightarrow{-H^{\oplus}}$ ... =N– ... $O^{\ominus}$

Рис. 25-3. Взаимодействие нингидрина с аминокислотами.

Образующийся продукт обладает характерной синей окраской ($\lambda_{\text{макс}} = 570$ нм). При реакции пролина и оксипролина с нингидрином возникает другое соединение буро-желтого цвета ($\lambda_{\text{макс}} = 440$ нм).

рами, постепенно повышая их pH. При этом различные аминокислоты переходят в анионную форму и вымываются из колонки.

$$\boxed{\text{смола}}-SO_3^{\ominus}\,H_3\overset{\oplus}{N}-CHRCO_2H+2OH^{\ominus}\longrightarrow\boxed{\text{смола}}-SO_3^{\ominus}+H_2N-CHRCO_2^{\ominus}+2H_2O$$

Пропуская раствор с разделенными аминокислотами через детекторную систему, можно количественно определить содержание различных аминокислот и получить кривые элюирования для данной аминокислотной смеси. Отдельные аминокислоты в смеси неизвестного состава можно идентифицировать, сравнивая их график элюирования с кривыми элюирования различных смесей, аминокислотный состав которых заранее известен. Типичная кривая элюирования представлена на рис. 25-2.

Для успешной идентификации аминокислот необходимо, чтобы все они обладали характерным свойством или вступали в реакцию, продукт которой легко было бы обнаружить. Чаще всего используется способность аминокислот реагировать с нингидрином с образованием продуктов характерного синего цвета. Реакции нингидрина с аминокислотами представлены на рис. 25-3. В настоящее время разделение и идентификация аминокислот полностью автоматизированы. Аминокислотные анализаторы позволяют провести анализ смеси аминокислот за 2—3 ч.

25.5. СИНТЕЗ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ IN VITRO

АМИНИРОВАНИЕ α-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ КИСЛОТ. Один из наиболее распространенных методов синтеза α-аминокислот заключается в аммонолизе α-галогензамещенной кислоты, которую обычно получают по реакции Геля — Фольгарда — Зелинского.

$$RCH_2CO_2H+Br_2\xrightarrow{PBr_3}RCHBrCO_2H\xrightarrow[\text{б) разб. кислота}]{\text{а) }NH_3\text{ (избыток)}}RCH(NH_2)CO_2H$$

БРОМИРОВАНИЕ ПРИ ПОМОЩИ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ. Этот метод можно модифицировать, получая, например, α-бромзамещенную кислоту синтезом через малоновый эфир, а не реакцией Геля — Фольгарда — Зелинского

$$\underset{\text{натрмалоновый эфир}}{(C_2H_5OC)_2\overset{\ominus}{C}H\,\overset{\oplus}{Na}}\ (\text{C}=\text{O})\xrightarrow[(S_N2)]{RBr}(C_2H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O)_2CHR\ \text{— }(C_2H_5OC)_2CHR\xrightarrow[\text{нагревание}]{KOH/H_2O}\xrightarrow{H^{\oplus}}(HOC)_2CHR\xrightarrow[\text{нагревание}]{Br_2/\text{ТГФ}}$$

$$\to(HOC)_2CBrR\xrightarrow[\text{нагревание}]{-CO_2}HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{Br}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-R\quad\text{бромирование через малоновый эфир}$$

---

3. Ниже показаны две основные стадии получения α-бромзамещенных кислот при помощи малонового эфира. Напишите механизм каждой из этих стадий.

$$\text{а)}\ R-\underset{CO_2H}{\underset{|}{\overset{H}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H\xrightarrow[\text{нагревание}]{Br_2/\text{ТГФ}}R-\underset{CO_2H}{\underset{|}{\overset{Br}{\overset{|}{C}}}}-CO_2H$$

$$\text{б)}\ R-\underset{CO_2H}{\overset{Br}{C}}-CO_2H \xrightarrow[\text{нагревание}]{} R-\underset{CO_2H}{\overset{Br}{C}}-H+CO_2$$

АМИНИРОВАНИЕ ЭФИРОВ α-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ КИСЛОТ. Вторая модификация основана на введении аминогруппы в эфир α-галогензамещенной кислоты, который обрабатывают фталимидом калия (вместо того, чтобы действовать избытком аммиака на α-галогензамещенную кислоту). Это еще один пример синтеза первичных аминов по Габриэлю (разд. 21.4).

$$C_6H_4(CO)_2\overset{\ominus}{N}{:}K^{\oplus} + ClCH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \rightarrow C_6H_4(CO)_2N-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \xrightarrow{HCl/H_2O} H_3\overset{\oplus}{N}-CH_2CO_2H\ Cl^{\ominus}$$

хлоргидрат глицина (суммарный выход 90%)

синтез α-аминокислот по Габриэлю

СИНТЕЗ ШТРЕККЕРА. Синтез α-аминокислот по Штреккеру сводится к реакции карбонильного соединения со смесью хлорида аммония и цианистого натрия *. В результате реакции этих неорганических веществ образуются аммиак и цианистый водород —«активные компоненты» процесса.

$$NH_4^{\oplus}Cl^{\ominus} + Na^{\oplus}CN^{\ominus} \rightleftarrows NH_4^{\oplus}CN^{\ominus} + Na^{\oplus}Cl^{\ominus}$$

$$NH_4^{\oplus}CN^{\ominus} \rightleftarrows NH_3 + HCN$$

Реакции присоединения — отщепления с участием аммиака и карбонильного соединения дают имин, который реагирует с цианистым водородом, образуя α-аминонитрил. После его гидролиза получается соответствующая α-аминокислота.

$$RCHO \underset{}{\overset{NH_3}{\rightleftarrows}} \underset{NH_2}{RCH}-OH \overset{-H_2O}{\rightleftarrows} RCH=NH \xrightarrow{HCN} \underset{NH_2}{RCH}-CN \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \underset{NH_2}{RCH}-CO_2H$$

α-аминонитрил α-аминокислота

АЛКИЛИРОВАНИЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОМАЛОНОВЫХ ЭФИРОВ. α-Аминокислоты можно получить при помощи модифицированного метода синтеза через малоновый эфир. Первым важным промежуточным продуктом в этом синтезе служит N-фталимидомалоновый эфир. Его синтез показан ниже.

$$CH_2(CO_2Et)_2 \xrightarrow[CCl_4]{Br_2} CHBr(CO_2Et)_2 \xrightarrow{C_6H_4(CO)_2\overset{\ominus}{N}K^{\oplus}} C_6H_4(CO)_2N-CH(CO_2Et)_2$$

N-фталимидомалоновый эфир

* Это усовершенствование метода Штреккера предложено Н. Д. Зелинским и Г. Л. Стадниковым.— *Прим. ред.*

Под действием основания этот эфир превращается в анион, стабилизированный резонансом

$$\text{Фталимидо-}N-CH(CO_2Et)_2 \xrightarrow[-H^{\oplus}]{OEt^{\ominus}} \text{Фталимидо-}N-\overset{\ominus}{C}(CO_2Et)-C(=O)-OEt \;\leftrightarrow\; \ldots$$

Этот анион можно затем проалкилировать алкилгалогенидом

$$\text{Фталимидо-}N-\overset{\ominus}{C}(CO_2Et)_2 \xrightarrow{RX} \text{Фталимидо-}N-C(R)(CO_2Et)_2$$

В результате энергичного гидролиза этого алкилированного продукта происходит отрыв обеих эфирных групп и фталимидной группы:

$$\text{Фталимидо-}N-C(R)(CO_2Et)_2 \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} C_6H_4(CO_2H)_2 + R-C(\overset{\oplus}{N}H_3)(CO_2H)-CO_2H + 2EtOH$$

В этих условиях производное малоновой кислоты подвергается декарбоксилированию (разд. 19.10), давая α-аминокислоту:

$$R-C(^{\oplus}NH_3)(CO_2H)-CO_2H \xrightarrow[\text{нагревание}]{} R-CH(^{\oplus}NH_3)-CO_2H$$

α-аминокислота (в виде соли)

При помощи этого синтеза можно получить фенилаланин с выходом более 60%.

$$\text{Фталимидо-}N-CH(CO_2Et)_2 \xrightarrow{OEt^{\ominus}} \xrightarrow{C_6H_5CH_2Cl} \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} C_6H_5CH_2-CH(\overset{\oplus}{N}H_3)-CO_2H \quad (60\%)$$

фенилаланин (в виде соли)

---

4. Напишите структурные формулы аминокислот, полученных в результате реакций N-фталимидомалонового эфира со следующими соединениями:

а) C_2H_5ONa, затем $ClCH_2CH_3$, затем гидролиз;

б) C_2H_5ONa, затем $CH_3SCH_2CH_2Cl$, затем гидролиз;

в) C_2H_5ONa, затем $CH_2=CHCO_2C_2H_5$, затем гидролиз.

(*Примечание*: вспомните реакцию Михаэля.)

5. Напишите механизм приведенных ниже реакций:

а) N-фталимидо-$CH_3-C(CO_2Et)_2$ $\xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}}$ фталевая кислота (o-$C_6H_4(COOH)_2$) + $CH_3-\overset{\overset{\oplus}{N}H_3}{C}(CO_2Et)-CO_2Et$

$$\text{б)}\ CH_3-\underset{CO_2C_2H_5}{\overset{\overset{\oplus}{N}H_3}{C}}-CO_2C_2H_5 \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} CH_3-\underset{CO_2C_2H_5}{\overset{\overset{\oplus}{N}H_3}{C}}-CO_2H$$

$$\text{в)}\ CH_3-\underset{CO_2H}{\overset{\overset{\oplus}{N}H_3}{C}}-CO_2H \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}} CH_3-\underset{H}{\overset{\overset{\oplus}{N}H_3}{C}}-CO_2H$$

6. Является ли центральный атом углерода (выделенный ниже жирным шрифтом) прохиральным? Объясните ваш ответ. R**C**H$(CO_2H)_2$

Все методы синтеза, описанные в этом разделе, приводят к получению рацемической смеси оптических изомеров α-аминокислот. Поскольку классические методы разделения таких рацемических смесей отнимают много времени и средств, в тех случаях, когда требуется получить большие количества L-аминокислот, в качестве исходных продуктов используют природные соединения. Так, например, глутаминовую кислоту, полученную гидролизом клейковины пшеницы, применяют для изготовления ее мононатриевой соли. За год во всем мире производится несколько сотен тысяч тонн глутамата натрия. Для получения глутаминовой кислоты в промышленном масштабе применяют различные методы, что обусловлено экономическими факторами; однако все их объединяет то, что сама природа заботится об энантиомерной гомогенности конечного продукта.

Пожалуй, наиболее перспективным методом получения оптически чистых (т. е. энантиомерно гомогенных) α-аминокислот является использование биологических систем. Подобный подход основан на том, что организму дают в качестве источника питания оба энантиомера аминокислоты, но метаболизму подвергается только L-энантиомер, а D-энантиомер обычно выделяется (чаще всего с мочой).

Использование животных для разделения аминокислот затруднительно и дорого. Поэтому вместо животных применяют обычно ферменты, которые хиральны и по-разному реагируют с энантиомерами одной и той же аминокислоты. Многие ферменты катализируют реакцию только одного энантиомера. Вот почему, если подействовать ферментом на смесь энантиомеров, то один из них подвергнется превращению, а другой останется без изменения и может быть выделен.

В качестве примера такого **ферментативного разделения** рассмотрим расщепление (±)-лейцина при помощи фермента *ацилазы*, выделенного из почек свиньи. Этот фермент катализирует гидролиз амидных связей L-аминокислот, но не D-аминокислот. Сначала рацемическую аминокислоту ацетилируют уксусным ангидридом

$$\text{D, L-лейцин} \xrightarrow{(CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}})_2O} \begin{Bmatrix}\text{N-ацетил-D-лейцин}\\ \text{N-ацетил-L-лейцин}\end{Bmatrix}$$

К этой ацетилированной смеси энантиомеров добавляют затем небольшое количество фермента, что приводит к гидролизу N-ацетил-L-лейцина до L-лейцина; N-ацетил-D-лейцин остается при этом без изменения.

$$\left\{\begin{matrix}\text{N-ацетил-D-лейцин}\\ +\\ \text{N-ацетил-L-лейцин}\end{matrix}\right\} \xrightarrow[\text{почек свиньи}]{\text{ацилаза из}} \begin{matrix}\text{N-ацетил-D-лейцин}\\ +\\ \text{L-лейцин}\end{matrix}$$

Полученная смесь легко разделяется, так как L-лейцин растворим в кислотах и основаниях, а N-ацетил-D-лейцин — только в основаниях. (Почему?) Наконец, в результате гидролиза N-ацетил-D-лейцина разбавленной кислотой освобождается D-лейцин (в виде соли).

$$\text{N-ацетил-D-лейцин} \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{разб. } H_3O^{\oplus}} \text{D-лейцин} + CH_3CO_2H$$

25.6. РЕАКЦИИ АМИНОКИСЛОТ IN VITRO

Большинство реакций, в которые аминокислоты вступают в лабораторных условиях, свойственны всем аминам или карбоновым кислотам.

ОБРАЗОВАНИЕ АМИДОВ ПО КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЕ. Трудно избежать поликонденсации аминокислоты при реакции ее карбоксильной группы с аминогруппой любого амина, приводящей к образованию амида.

$$\left.\begin{matrix} nH_2NCHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \rightarrow H_2NCHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(NHCHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-)_{n-2}NHCHR\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \\ H_2N-CHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + R'NH_2 \rightarrow H_2N-CHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHR' + H_2O \end{matrix}\right\} \text{конкурирующие реакции}$$

Один из способов предотвращения полимеризации аминокислоты состоит в блокировании ее аминогруппы с тем, чтобы в реакцию могла вступать только аминогруппа амина. С этой целью используют карбобензоксихлорид (известный также под названием *карбобензилоксихлорида* или *бензилхлорформиата* *), который реагирует с аминогруппами аминокислот и других соединений, давая карбамат ($-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$).

$$\underset{\text{бензиловый спирт}}{C_6H_5CH_2OH} + \underset{\text{фосген}}{Cl\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl} \xrightarrow{-20^\circ C} \underset{\text{карбобензоксихлорид}}{C_6H_5CH_2O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl}$$

$$C_6H_5CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl + H_2NCHRCO_2H \rightarrow \underset{\alpha\text{-аминокислота с защищенной аминогруппой}}{C_6H_5CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\overbrace{CHRCO_2H}^{R'}}$$

Защитную группу можно удалить каталитическим гидрогенолизом или действием холодного раствора бромистого водорода в уксусной кислоте. Вновь образовавшаяся амидная связь при этом не разрывается и рацемизации α-углеродного атома не происходит. В случае серусодержащих аминокислот для удаления защитной группы рекомендуется применять триэтилсилан $(C_2H_5)_3SiH$ и хлорид палладия, так как соединения, содержащие серу,

* Группу —OC(O)Cl называют также хлоркарбонатной.

отравляют металлические катализаторы, используемые при гидрировании и гидрогенолизе.

$$C_6H_5CH_2O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR \xrightarrow{H_2/Pt^*} C_6H_5CH_3+\underset{\text{карбаминовая кислота (неустойчива)}}{[HOC(O)NHR]} \rightarrow CO_2+H_2NR$$

$$C_6H_5CH_2O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR \xrightarrow[\text{холод}]{HBr/CH_3CO_2H} C_6H_5CH_2Br+[HOC(O)NHR] \rightarrow CO_2+H_2NR\ .$$

Первоначально при синтезе амидов аминокислот свободную карбоксильную группу «активировали» для реакции с амином. Для этого группу $—C(O)—OH$ превращали обычно в группу $—C(O)—O—C(O)OC_2H_5$ действием этилхлорформиата

$$\underset{\alpha\text{-аминокислота с защищенной аминогруппой}}{C_6H_5CH_2O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHCHRCO_2H}+C_2H_5O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-Cl \rightarrow$$

$$\rightarrow C_6H_5CH_2O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHCHR-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OC_2H_5 \xrightarrow[-C_2H_5OH,\ -CO_2]{R'NH_2}$$

$$\rightarrow C_6H_5CH_2-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHCHR-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR' \xrightarrow[H_2]{Pt}$$

$$\rightarrow H_2N-CHR-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR'+C_6H_5CH_3+CO_2.$$

Амидирование карбоксильной группы аминокислот было затем усовершенствовано благодаря двум методам синтеза. *Во-первых*, стали применять иной реагент для защиты аминогруппы аминокислоты, а именно *трет*-бутоксикарбоксазид $(CH_3)_3COC(O)N_3$. Он превращает аминогруппу в ее *трет*-бутоксикарбонильное (БОК) производное, а группу БОК можно легко снять при помощи реакции со смесью соляной и уксусной кислот. Именно поэтому для защиты аминогрупп лучше применять *трет*-бутоксикарбоксазид, а не карбобензоксихлорид. *Во-вторых*, карбоксильную группу не надо активировать перед амидированием, если обработать аминокислоту с защищенной аминогруппой амином в присутствии дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) — активного некислотного дегидрирующего агента. Ниже представлены реакции синтеза амида аминокислоты, в которых используются эти реагенты.

$$\underset{\textit{трет}\text{-бутоксикарбоксазид }(БОКN_3)}{(CH_3)_3CO-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-N_3}+H_2NCHRCO_2H \xrightarrow[\text{б) кислота}]{\text{а) основание}} БОК-NHCHRCO_2H$$

$$БОК-NHCHRCO_2H+H_2NR'+\underset{ДЦК}{C_6H_{11}N=C=NC_6H_{11}} \rightarrow$$

$$\rightarrow БОК-NHCHR\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR'+\underset{N,\ N'\text{-дициклогексилмочевина}}{C_6H_{11}NH-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHC_6H_{11}}$$

$$БОК-NHCHR\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR' \xrightarrow[CH_3CO_2H]{HCl} (CH_3)_2C=CH_2+CO_2+H_3\overset{\oplus}{N}-CHR-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR'\ Cl^{\ominus}$$

---

* Обычно используют не платину, а палладий —*Прим. ред.*

7. Ниже представлена схема синтеза *трет*-бутоксикарбоксазида. Назовите промежуточные продукты, обозначенные на схеме буквами.

$$\text{тиофенол} \xrightarrow{COCl_2} \text{А}(C_7H_5ClOS) \xrightarrow[\text{основание}]{(CH_3)_3COH} \text{Б}(C_{11}H_{14}O_2S) \xrightarrow{H_2NNH_2}$$

$$\rightarrow \text{В}(C_5H_{12}N_2O_2) \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{NaNO_2} (CH_3)_3COC(O)N_3$$

ОБРАЗОВАНИЕ АМИДОВ ПО АМИНОГРУППЕ. При ацилировании аминогруппы α-аминокислоты образуется амид

$$R-\underset{H}{\overset{NH_2}{C}}-CO_2H + \underset{\text{ацилирующий агент}}{R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Z} \rightarrow \underset{\text{N-ацилированная аминокислота}}{R-\underset{H}{\overset{HN-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'}{C}}-CO_2H}$$

Реакция лучше идет в основной среде, так как при этом обеспечивается высокая концентрация свободного амина. Примером может служить получение N-бензоилаланина при помощи метода Шоттена — Баумана (разд. 21.6).

$$\underset{\text{аланин}}{H_3C-\underset{H}{\overset{NH_2}{C}}-CO_2H} + \underset{\text{бензоилхлорид}}{C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl} \xrightarrow[\sim 0^\circ C]{\overset{\ominus}{O}H/H_2O} \xrightarrow{H^{\oplus}} \underset{\text{N-бензоилаланин}}{CH_3-\underset{H}{\overset{HN-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5}{C}}-CO_2H}$$

ОБРАЗОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ. Карбоксильная группа аминокислоты легко этерифицируется обычными методами. Например, метиловые эфиры получают, пропуская сухой газообразный хлористый водород через раствор аминокислоты в метаноле.

Общая схема реакции:

$$R-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-CO_2H + CH_3OH \xrightarrow{HCl} R-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$$

(в виде хлоргидрата)

Пример:

$$CH_3-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-CO_2H + CH_3OH \xrightarrow{HCl} CH_3-\underset{\overset{\oplus}{N}H_3\ \overset{\ominus}{Cl}}{\overset{H}{C}}-CO_2CH_3 \quad (85\%)$$

Если спирт не является жидкостью (либо слишком дорог, чтобы его использовать в качестве растворителя), реакцию можно проводить в инертном растворителе. Воду, которая при этом образуется, отгоняют. Одним из широко применяемых кислотных катализаторов является *п*-толуолсульфо-

кислота (сильная органическая кислота). В качестве примера ниже показано получение бензилового эфира глицина.

$$H-\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}-CO_2H + C_6H_5CH_2OH \xrightarrow[-H_2O]{H^{\oplus}} H-\underset{^{\oplus}NH_3}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2C_6H_5 \quad (\sim 70\%)$$

АРИЛИРОВАНИЕ. Аминокислоты взаимодействуют с 2,4-динитрофторбензолом **(реактивом Сэнгера)** в слабощелочном растворе, образуя. замещенный динитроанилин. Эти реакции идут по механизму нуклеофильного ароматического замещения. Применение этого реактива в биохимии описано в разд. 25.8.

$$O_2N-C_6H_3(NO_2)-F + H_2N-CHRCO_2H \rightarrow O_2N-C_6H_3(NO_2)-NH-CHRCO_2H$$

реактив Сэнгера

---

8. а) Напишите реакции синтеза реактива Сэнгера, исходя из любого однозамещенного бензола. б) Как можно получить 3,5-динитрофторбензол? в) Напишите механизм взаимодействия реактива Сэнгера с аланином.

25.7. РЕАКЦИИ АМИНОКИСЛОТ IN VIVO

Простые аминокислоты, как и многие другие простые «биологические» молекулы, не накапливаются в клетке: как правило, их избыток разрушается при помощи реакций, которые снабжают живую систему энергией. **Дезаминирование, переаминирование** и **декарбоксилирование** — три основные реакции, благодаря которым осуществляется превращение аминокислот в клетке и которые катализируются ферментами. Ниже мы рассмотрим эти процессы.

ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ И ПЕРЕАМИНИРОВАНИЕ. Дезаминирование может осуществляться как *неокислительным*, так и *окислительным* путем. Неокислительное дезаминирование встречается в основном у бактерий и грибов. В качестве примера можно назвать превращение аспарагиновой кислоты в фумаровую кислоту и аммиак под действием фермента *аспартазы*.

$$HO_2C-CH_2-\underset{NH_2}{CH}-CO_2H \underset{}{\overset{\text{аспартаза}}{\rightleftarrows}} \underset{H\quad CO_2H}{\overset{HO_2C\quad H}{C=C}} + NH_3$$

аспарагиновая кислота; фумаровая кислота — **дезаминирование аспарагиновой кислоты**

Для того чтобы полностью прошла реакция окислительного дезаминирования, например превращение аланина в пировиноградную кислоту, фермент, катализирующий эту реакцию, нуждается в окислительном (дегидрирующем) агенте. Обычным акцептором водорода в таких системах служит ФАД (флавинадениндинуклеотид), который переходит в восстановленную форму, сокращенно обозначаемую ФАД-H_2 (разд. 23.11). Окислительное дезаминирование осуществляется через образование промежуточного имина. Ниже приведены два уравнения, описывающие дезаминирование аланина до

пировиноградной кислоты: первое из них написано химиком-органиком, второе — биохимиком.

$$\underset{\text{аланин}}{H-\overset{CH_3}{\underset{CO_2H}{C}}-NH_2} \xrightarrow{[O]} \overset{CH_3}{\underset{CO_2H}{C}}=NH \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{пировиноградная кислота}}{\overset{CH_3}{\underset{CO_2H}{C}}=O} + NH_3$$

$$H-\overset{CH_3}{\underset{CO_2H}{C}}-NH_2 \xrightarrow[\text{ФАД} \;\to\; \text{ФАД-}H_2]{\text{оксидаза}} \overset{CH_3}{\underset{CO_2H}{C}}=NH \xrightarrow[-NH_3]{H_2O} \overset{CH_3}{\underset{CO_2H}{C}}=O$$

Переаминирование сводится к взаимопревращению аминогрупп и карбонильных групп под действием ферментов *трансаминаз*, называемых также *аминотрансферазами*. Эта реакция служит не только для разрушения аминокислот, но и для их биосинтеза. Так, например, аспартат-α-кетоглутарат-трансаминаза * катализирует взаимопревращение аспарагиновой и α-кетоглутаровой кислот в щавелевоуксусную и глутаминовую кислоты. Механизм реакции этого типа был описан в гл. 17.

$$\underset{\text{аспарагиновая кислота}}{HO_2C-CH_2-\underset{H}{C}H(NH_2)-CO_2H} + \underset{\alpha\text{-кетоглутаровая кислота}}{HO_2C-CH_2-CH_2-C(=O)-CO_2H} \underset{\text{трансаминаза + пиридоксальфосфат}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{щавелевоуксусная кислота}}{HO_2C-CH_2-C(=O)-CO_2H} + \underset{\text{глутаминовая кислота}}{HO_2C-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-CO_2H}$$

ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ. Декарбоксилирование — еще одна общая биологическая реакция α-аминокислот, катализируемая ферментами — *декарбоксилазами*, которые встречаются у самых различных организмов. Некоторые амины обладают ярко выраженной биологической активностью, и декарбоксилирование аминокислот служит важным источником их возникновения. Особенно существенным является образование *дофамина* при декарбоксилировании диоксифенилаланина, поскольку дофамин — это биологический предшественник *адреналина*.

$$\underset{\text{диоксифенилаланин (ДОФА)}}{(HO)_2C_6H_3-CH_2-\overset{NH_2}{\underset{H}{C}}-CO_2H} \xrightarrow[\text{диоксифенилаланина}]{\text{декарбоксилаза}} \underset{\text{дофамин}}{(HO)_2C_6H_3-CH_2-CH_2NH_2} + CO_2$$

* Согласно «Recommendations (1964) of the International Union of Biochemistry on the Nomenclature and Classification of Enzymes», систематическое название этого фермента — L-аспартат: 2-оксоглутаратаминотрансфераза.

Декарбоксилирование глутаминовой кислоты играет важную роль, так как возникающую в результате реакции γ-аминомасляную кислоту можно рассматривать как природный «транквилизатор».

$$H_2N-CH(CO_2H)-CH_2-CH_2-CO_2H \xrightarrow[\text{глутаминовой кислоты}]{\alpha\text{-декарбоксилаза}} H_2NCH_2CH_2CH_2CO_2H + CO_2$$

глутаминовая кислота — γ-аминомасляная кислота

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты нуждается в присутствии пиридоксальфосфата для того, чтобы катализировать превращение глутаминовой кислоты в γ-аминомасляную. Животные, пища которых не содержит пиридоксина (предшественника пиридоксальфосфата), страдают судорогами, напоминающими эпилепсию. Потребность живых организмов в «витамине B_6» — группе соединений, включающей пиридоксаль, пиридоксин и пиридоксамин, связана с тем, что около двадцати биологических реакций аминокислот нуждаются в пиридоксальфосфате в качестве «кофермента» (см. задачу 32).

пиридоксаль (CHO, HO, CH_2OH, H_3C, N)

пиридоксин (CH_2OH, HO, CH_2OH, H_3C, N)

пиридоксамин (CH_2NH_2, HO, CH_2OH, H_3C, N)

пиридоксальфосфат (CHO, HO, $CH_2OPO_3H^{\ominus}$, H_3C, $N^{\oplus}$–H)

ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ. Реакции дезаминирования позволяют организму удалять избыток аминокислот, однако концентрация нежелательных азотистых веществ в системе при этом повышается. Высокие концентрации аммиака токсичны для организма, который стремится поэтому освободиться от аммиака или его производных. Организмы, обитающие в воде, выделяют аммиак непосредственно в окружающую среду. Поскольку наземные организмы лишены такой возможности, они выделяют лишний азот в виде твердых веществ — *мочевины* или *мочевой кислоты.*

Зародыши млекопитающих выделяют избыточный азот в виде мочевины, так как она очень хорошо растворима в воде и может, таким образом, уноситься, поступая в систему кровообращения организма матери. Зародыши птиц и пресмыкающихся развиваются в твердой скорлупе, и поэтому они иначе избавляются от азота: превращают его избыток в мочевую кислоту, которая нерастворима в воде и отлагается на внутренней поверхности скор-

лупы. По мере развития эти зародыши продолжают выделять либо мочевину (млекопитающие), либо мочевую кислоту (птицы, пресмыкающиеся).

$H_2N-C(=O)-NH_2$

мочевина

мочевая кислота

Мочевая кислота образуется в организме взрослого человека в качестве побочного продукта; ее концентрация в моче составляет около 0,5 г/24 ч. Более высокое содержание мочевой кислоты приводит к мочекаменнойболезни — камни в почках и мочевом пузыре богаты мочевой кислотой; отл ожение кристаллов мононатриевой соли мочевой кислоты в суставах вызывает болезненные симптомы подагры — очень широко распространенного заболевания человека. Содержание мочевой кислоты в моче человека может представлять интерес с точки зрения эволюционной теории, поскольку большинство животных полностью разлагают мочевую кислоту до ее выделения из организма. Известно, что многие больные подагрой более раздражительны (даже при отсутствии болевых симптомов), чем здоровые люди. Поэтому было высказано предположение, что присутствие мочевой кислоты в организме предоставляет людям некое эволюционное преимущество, обусловливая их повышенную агрессивность. Эта точка зрения еще далеко не доказана, но она может оказаться интересным связующим звеном между биохимическими свойствами и поведением живых организмов.

---

9. Чем объясняется кислотность мочевой кислоты?

25.8. ПЕПТИДЫ

Аминокислоты способны к поликонденсации, в результате которой образуется полиамид. Полиамиды, состоящие из α-аминокислот, называются **пептидами** или **полипептидами.**

$$nH_2NCH_2CO_2H \xrightarrow{-(n-1)H_2O} H_2N-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(-NH-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-)_{n-2}NH-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$$

глицин **поли**глицин (полипептид)

Амидная связь в таких полимерах называется **пептидной связью.**

1,24 Å 121° 1,47 Å 1,32 Å 1,53 Å 114° 114° 123°

пептидная связь; атомы, выделенные жирным шрифтом, расположены в плоскости страницы

Гомополимеры, например полиглицин или поли-(L-валин), используют в качестве моделей для исследования. Природные гетерополимеры — это полипептиды с очень сложной аминокислотной последовательностью, самое незначительное изменение которой приводит к нарушению или даже полному исчезновению биологической активности полипептида. Поэтому химики,

изучающие процессы в живых организмах, должны хорошо знать структуру этих гетерополимеров. С этой целью была введена специальная номенклатура. Например, аминокислота со свободной аминогруппой на конце гетерополиамида называется «N-концевой аминокислотой», а аминокислота со свободной карбоксильной группой на другом конце этого полимера —«С-концевой аминокислотой». Аминокислотные остатки в полипептидной цепи нумеруются по порядку, начиная с N-концевой аминокислоты, которая обозначается цифрой 1.

$$H_2N-\underset{\underset{R}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-\underset{\underset{R}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$$

дипептид

N-концевая аминокислота   С-концевая аминокислота

Полипептиды называются как производные С-концевой аминокислоты, причем первой пишут название N-концевой аминокислоты, а последней — С-концевую аминокислоту. В таком порядке пишут как полные названия составляющих аминокислот, так и их сокращенные обозначения. Так, глицилаланин — это дипептид, состоящий из глицина (N-концевая аминокислота) и аланина (С-концевая аминокислота). В сокращенном виде его название пишут так: gly-ala. Аланилглицин (ala-gly) — это изомерный дипептид, в котором N-концевой аминокислотой является аланин, а С-концевой — глицин.

$$H_2N-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-CO_2H$$

глицилаланин (gly-ala)
[gly(1)-ala(2)]

$$H_2N-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-CH_2-CO_2H$$

аланилглицин (ala-gly)
[ala(1)-gly(2)]

Тетрапептид *аланилсерилглицилвалин* (ala-ser-gly-val) имеет в качестве N-концевой аминокислоты аланин, а на С-конце — валин. Это один из 24 тетрамеров, которые можно построить из этих четырех аминокислот.

$$H_2N-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-\underset{\underset{\underset{OH}{|}}{CH_2}}{\underset{|}{CH}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-\underset{\underset{H}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-\underset{\underset{CH(CH_3)_2}{|}}{CH}-CO_2H$$

N-конец   С-конец

ala-ser-gly-val [ala(1)-ser(2)-gly(3)-val(4)]

---

10. Из четырех различных аминокислот можно составить 24 тетрапептида, в каждом из которых одна аминокислота встречается только раз. а) Напишите сокращенные формулы для всех 24 тетрапептидов, в состав которых входят аланин, серин, глицин и валин. б) Укажите N- и С-концевые аминокислоты в каждом тетрапептиде. Отметьте молекулы, в которых порядковый номер валина будет 2. в) Напишите структурные формулы соединений, в которых под номером 2 стоит глицин.

11. Из n предметов можно составить $n!$ сочетаний при условии, что каждый из них встречается в любом сочетании только один раз. а) Сколько сочетаний можно составить

из семи различных аминокислот? б) Из восьми? в) Из девяти? [*Примечание*: *n*! (читается «*n* факториал») равно *n* (*n* — 1) (*n* — 2) . . . (1).]

12. В белке содержится 0,35% глицина. Чему равна наименьшая молекулярная масса белка?

Между *полипептидом* и *белком* трудно провести четкую границу. Белками называют полипептиды с молекулярной массой не ниже некоторой минимальной величины, скажем 5000. Более удачным следует считать различие, проводимое на уровне структуры полимера, более сложном, чем его *первичная структура* — простая аминокислотная последовательность. *Полипептиды* представляют собой линейные довольно гибкие молекулы, а длинные цепи белков свернуты в клубок или иную структуру, нередко с четко обозначенными «углублениями» внутри ее или на поверхности. Далее, многие белки-ферменты могут иметь в своем составе так называемые простетические группы, связанные с полиамидной цепью.

Прежде чем перейти к методам, которые химики применяют для разрушения («анализа») и получения («синтеза») биологически активных полипептидов, рассмотрим три полиамида, представляющие интерес с медицинской точки зрения,— окситоцин, вазопрессин и инсулин. Обратите внимание на то, что аминокислотная последовательность двух из них почти одинакова, хотя они выполняют совершенно различные физиологические функции. Все три полипептида содержат дисульфидную связь (—S—S—) и утрачивают биологическую активность при восстановлении этой связи (—S—S— → —S—H+H—S—).

Окситоцин и вазопрессин — это гормоны полипептидной природы, которые выделяются гипофизом. Окситоцин контролирует сокращение матки и выделение молока, а вазопрессин поддерживает баланс жидкости в организме, действуя в качестве антидиуретического агента. Поскольку окситоцин вызывает сокращение гладкой мускулатуры, в частности матки, его применяют в медицине для стимуляции родов. Вазопрессин и окситоцин, вопреки своей различной физиологической активности, содержат одни и те же шесть аминокислот (из восьми) и замкнутое кольцо благодаря наличию дисульфидной связи. Если разрушить (восстановить) эту дисульфидную связь, то образуется нециклическая структура, не обладающая биологической активностью этих гормонов.

В 1955 г. Нобелевская премия по химии была присуждена В. дю Виньо за его работы в области биологически активных серусодержащих соединений, и в особенности за впервые осуществленный синтез полипептидного гормона (вазопрессина).

дисульфидная связь

cys — tyr — ileu — glu — asp — cys — pro — leu — gly — NH_2
(glu — NH_2, asp — NH_2; дисульфидная связь cys¹—cys⁶)

окситоцин

дисульфидная связь

cys — tyr — phe — glu — asp — cys — pro — arg — gly — NH_2
(glu — NH_2, asp — NH_2; дисульфидная связь cys¹—cys⁶)

вазопрессин

Инсулин, подобно вазопрессину и окситоцину, является гормоном. Его синтезируют бета-клетки островков Лангерганса в поджелудочной железе. Физиологическая роль инсулина состоит в том, что он контролирует метабо-

лизм глюкозы. Поэтому его нередко применяют при лечении диабета. В молекуле инсулина имеются три дисульфидные связи. Одна из них, как и в молекулах вазопрессина и окситоцина, ответственна за образование цикла вдоль пептидной цепи, а две другие удерживают вместе так называемые А- и Б-цепи инсулина (рис. 25-4).

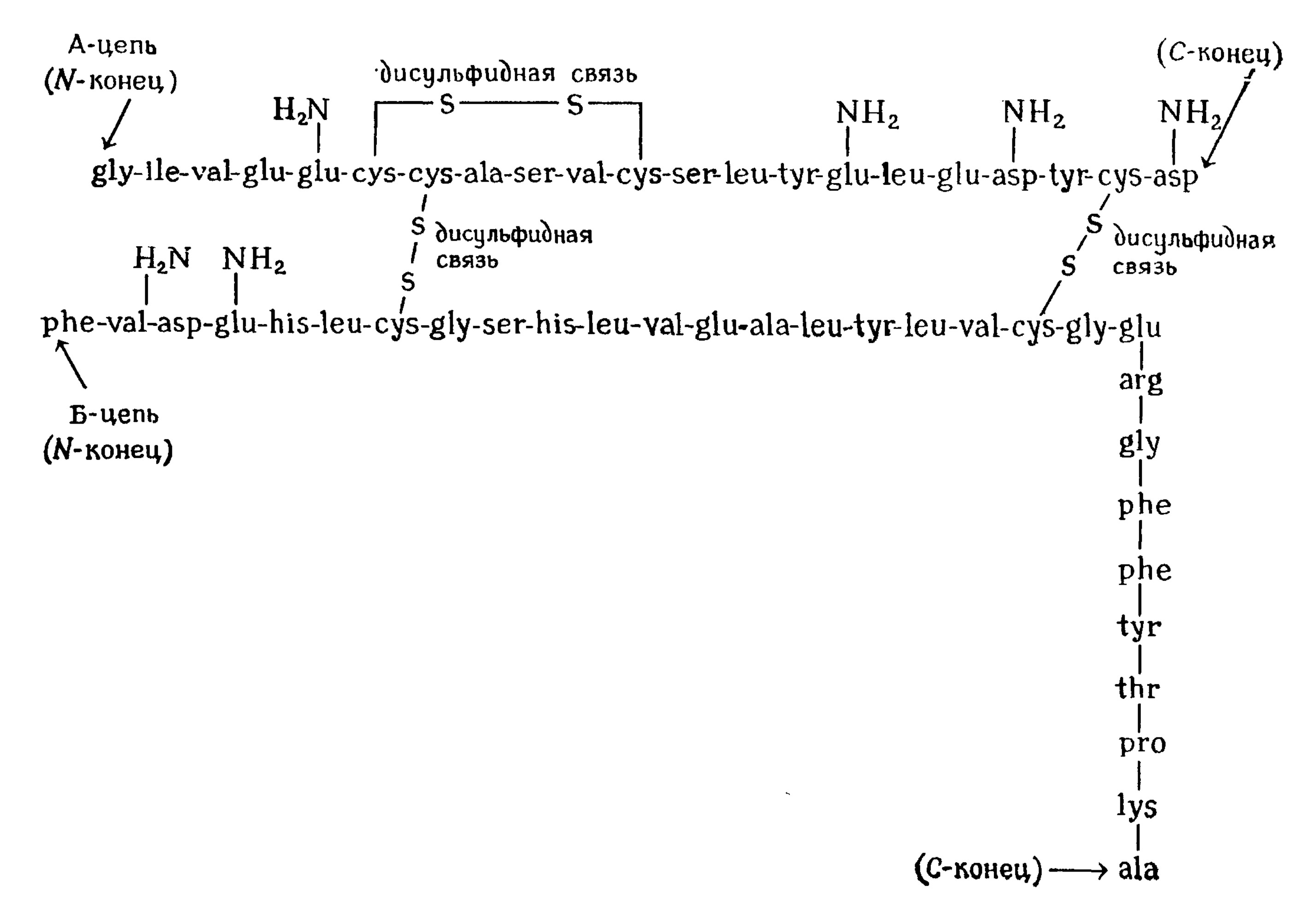


Рис. 25-4. Структура бычьего инсулина.

Аминокислотные последовательности инсулина и других гормонов различного происхождения приведены в «The Handbook of Biochemistry», CRC Press, Cleveland, Ohio. Ala — аланин; arg — аргинин; asp-NH_2 — аспарагин; cys-S—S-cys — цистин; glu — глутаминовая кислота; glu-NH_2 — глутамин; gly — глицин; his — гистидин; ile — изолейцин; leu — лейцин; lys — лизин; phe — фенилаланин; pro — пролин; ser — серин thr — треонин; tyr — тирозин; val — валин.

АНАЛИЗ ПОЛИПЕПТИДОВ. Полипептиды, как и прочие амиды, можно гидролизовать водными растворами кислот или щелочей. После полного гидролиза полипептида можно при помощи аминокислотного анализатора установить его качественный и количественный аминокислотный состав, но не точную последовательность аминокислот. Если перед гидролизом обработать полипептид реактивом Сэнгера, то можно будет затем идентифицировать его N-концевую аминокислоту, так как она даст устойчивое окрашенное производное анилина, которое не разрушается при гидролизе.

$$\underset{\text{реактив Сэнгера}}{O_2N-C_6H_3(NO_2)-F} + H_2N-\underset{R}{CH}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-\underset{R'}{CH}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-\underset{R''}{CH}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \xrightarrow{\text{основание}}$$

$$\rightarrow O_2N-C_6H_3(NO_2)-NH-\underset{R}{CH}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-\underset{R'}{CH}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-\underset{R''}{CH}-CO_2H \xrightarrow[\text{нагревание}]{H_3O^{\oplus}}$$

$$\rightarrow \underset{\text{N-(2,4-динитрофенил)аминокислота}}{O_2N-C_6H_3(NO_2)-NH-\underset{R}{CH}-CO_2H} + H_2N-\underset{R'}{CH}CO_2H + H_2N-\underset{R''}{CH}-CO_2H$$

В результате *неполного* гидролиза полипептида образуются небольшие пептидные фрагменты. Меняя условия гидролиза, можно разбивать полипептид на различные фрагменты, которые перекрываются по составляющим их аминокислотным остаткам. Подобно кусочкам мозаики, эти фрагменты можно сложить друг с другом так, чтобы мысленно воссоздать структуру исходного полимера (рис. 25-5).

полный гидролиз ← гидантоин (трипептид) → частичный гидролиз

glu + cys + gly

glu—cys + gly + glu + + cys—gly + cys

Все возможные трипептиды (реконструированные из продуктов полного гидролиза)

glu—cys—gly	gly—cys—glu	cys—gly—glu
А	Б	В
glu—gly—cys	cys—glu—gly	gly—glu—cys
Г	Д	Е

Единственный трипептид, структура которого не противоречит продуктам частичного гидролиза

$$HO_2C—CH(NH_2)—CH_2—CH_2—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—NH—\underset{\underset{CH_2SH}{|}}{CH}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—NH—CH_2CO_2H$$

γ глутамилцистеинилглицин (глутатион)
(glu—cys—gly)

Рис. 25-5. Определение структуры глутатиона посредством гидролиза.

Поскольку цистеин находится в обоих дипептидных фрагментах, он должен стоять в центре глутатиона. Из двух возможных оставшихся структур А и Б предпочтение следует отдать первой, так как С-концевой аминокислотой дипептидного фрагмента, состоящего из глицина и цистеина, является глицин. Участие γ-карбоксильной группы боковой цепи глутаминовой кислоты в образовании пептидной связи — необычное явление. Глутатион — это не продукт распада белков, а биологически важный трипептид.

Для полного воссоздания первичной структуры полипептида необходимо идентифицировать аминокислоты, которые входят в состав каждого из фрагментов, полученных в результате неполного гидролиза, и решить, в какой последовательности эти аминокислоты соединяются друг с другом в исходном полипептиде. Один из подходов к решению этой проблемы состоит в том, что проводят полный гидролиз фрагментов, идентифицируют составляющие их аминокислоты, а затем осуществляют химический синтез фрагментов. Другой путь — избирательный гидролиз, при котором от фрагмента отщепляют по одной аминокислоте на каждом этапе, чаще всего при помощи ферментов из поджелудочной железы, так называемых карбоксипептидаз. Эти ферменты способны гидролизовать только С-концевые аминокислоты и, следовательно, постепенно разрушать пептидный фрагмент с С-конца. Нередко достаточно бывает проанализировать различные концентрации аминокислот полученных под действием карбоксипептидазы, которая гидролизовала фрагмент в течение постепенно возрастающих промежутков времени, чтобы получить необходимые данные относительно аминокислотной последовательности.

Огромный шаг вперед в химическом анализе полипептидов был сделан в 1950 г., когда П. Эдман установил, что N-концевую аминокислоту можно удалить при помощи фенилизотиоцианата. В результате следующая за ней

аминокислота становится N-концевой, и ее в свою очередь можно отщепить действием фенилизотиоцианата и т. д. **Деградация по Эдману** изображена на рис. 25-6.

$C_6H_5{-}N{=}C{=}S + H_2NCH(CH_2OH){-}C(O){-}NH{-}$пептид $\xrightarrow{OH^{\ominus}/H_2O}$ $C_6H_5{-}NH{-}C(S){-}NH{-}CH(CH_2OH){-}C(O){-}NH{-}$пептид

CH_3CO_2H

$H_3\overset{\oplus}{N}{-}$пептид + $[C_6H_5{-}NH{-}C{=}N{-}CHCH_2OH{-}C(O){-}S]$ $\xleftarrow{H_3O^{\oplus}}$ $C_6H_5{-}NH{-}C{=}N{-}CHCH_2OH{-}C(OH)(NH{-}$пептид$){-}S$

тиогидантоин

Рис. 25-6. Деградация по Эдману.

В результате реакции фенилизотиоцианата с N-концевой аминокислотой образуется аддукт (тиомочевина), который циклизуется в уксусной кислоте. При кислотном гидролизе аддукт расщепляется, давая новую N-концевую аминокислоту ($H_3\overset{\oplus}{N}$ — пептид) и неустойчивое промежуточное соединение, которое изомеризуется в тиогидантоин. Специфический тиогидантоин служит для идентификации первой N-концевой аминокислоты. Проводя во второй раз всю последовательность реакций, можно определить следующую аминокислоту, так как она стала N-концевой в результате деградации по Эдману.

Химическое определение первичной структуры даже простого полипептида, каким бы методом оно не проводилось, требует огромной затраты времени и сил. В 1958 г. Сэнгер был удостоен Нобелевской премии по химии за расшифровку первичной структуры *инсулина* — полипептида, состоящего «всего лишь» из 51 аминокислоты (рис. 25-4).

---

13. При гидролизе пептида образуются следующие дипептиды: glu-his, asp-glu, phe-val и val-asp. Какова структура пептида?

КЛАССИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ. Мы уже познакомились со всеми реакциями, которые требуются для синтеза пептида. Ведь реакции, которые применяются для превращения карбоксильной группы аминокислоты в соответствующую амидную группу, могут быть с таким же успехом использованы для синтеза пептидов. Примером классического подхода к синтезу пептидов может служить получение gly-ala, показанное на рис. 25-7.

Как видно из этой схемы, прежде всего защищают глицин —N-концевую аминокислоту — реакцией с карбобензоксихлоридом. После блокирования аминогруппы активируют карбоксильную группу глицина при помощи реакции с этилхлорформиатом. Эта активированная группа взаимодействует затем с этиловым эфиром аланина, давая первое промежуточное

соединение со связью между глицином и аланином. (Реакцию проводят не с самим аланином, а его эфиром, с тем чтобы свести до минимума побочные

$$C_6H_5CH_2O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl + H_2NCH_2CO_2H \xrightarrow[б)\ разб.\ HCl]{а)\ разб.\ OH^{\ominus}/5^\circ} C_6H_5CH_2O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NHCH_2CO_2H$$

бензоксикарбонилхлорид глицин N-защищенный глицин

$C_6H_5CH_2OC(O)NHCH_2CO_2H + Cl-C(O)-OEt$
N-защищенный глицин

$\downarrow$

$C_6H_5CH_2OC(O)NHCH_2C(O)OC(O)OEt$
N-защищенный глицин с активированной карбоксильной группой

$C_6H_5CH_2OC(O)NHCH_2C(O)OC(O)OEt + H_2N-CH(CH_3)C(O)OEt$ $\xrightarrow{-CO_2,\ -EtOH}$
этиловый эфир аланина

$C_6H_5CH_2OC(O)NHCH_2C(O)NH-CH(CH_3)C(O)OEt$ $\xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O}$ $\xrightarrow{разб.\ H_3O^{\oplus}}$ $C_6H_5CH_2OC(O)NHCH_2C(O)NHCH(CH_3)CO_2H$

$\xrightarrow{H_2/Pd}$ $C_6H_5CH_3 + CO_2 + H_2NCH_2C(O)NHCH(CH_3)CO_2H$
глицилаланин (gly·ala)

Рис. 25-7. Классический синтез глицилаланина.

реакции, в которых участвует свободная карбоксильная группа.) После образования связи между глицином и аланином подвергают гидролизу эфирную связь, чтобы освободить карбоксильную группу С-концевой аминокислоты. На последней стадии синтеза снимают защитную группу с глицина каталитическим гидрогенолизом.

---

14. Как бы вы стали проводить классический синтез ala-gly и gly-ala-gly?

Вышеприведенная схема допускает некоторые изменения: например, вместо этилхлорформиата для активации можно применять дициклогексилкарбодиимид. Однако, каковы бы ни были эти изменения, синтез дипептида требует нескольких стадий. А для синтеза пептида из 50 аминокислотных остатков понадобится огромное число стадий, что и служит основным ограничением классического подхода к получению пептидов.

Каждая стадия реакции, подобной приведенной на рис. 25-7, дает продукт, который необходимо выделить и желательно очистить прежде, чем приступить к следующей стадии синтеза. Опыт работы в лаборатории органической химии подготовил вас, наверно, к тому, что при очистке и выделении органических соединений приходится нередко сталкиваться со значительными трудностями. Почти никогда не удается получить продукт с выходом более 90 или 95%. Последовательность многих реакций, каждая из которых дает продукт с выходом 90%, приведет к очень небольшому общему выходу. Например, синтез из ста стадий, каждая из которых протекает с 90%-ным выходом, позволит получить общий выход, равный $0{,}90^{100} \times 100\%$ или 0,003%! Таким образом, синтез даже не очень крупного пептида может потребовать огромное количество исходного вещества для того, чтобы продукт не только можно было разглядеть невооруженным глазом, но и провести с ним дальнейшую работу. Ниже описан метод, который позволяет избежать огромных потерь, связанных с непрерывными выделением и очисткой промежуточных продуктов при синтезе пептидов. Этот метод находит очень широкое применение в биохимии.

ТВЕРДОФАЗНЫЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ. С недавнего времени для синтеза пептидов стали применять новый метод, впервые предложенный Р. Меррифилдом и получивший название **твердофазного синтеза пептидов [ТФСП]**. На первой стадии синтеза аминокислоту, которая будет стоять на С-конце будущего пептида, присоединяют через ее карбоксильную группу к полимеру. При этом нередко используют образование эфирной связи между этой группой и хлорметильной группой полимера.

$$H_2N-CHR-CO_2^{\ominus}+ClCH_2-\boxed{\text{полимер}} \xrightarrow{-Cl^{\ominus}} H_2N-CHR-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-CH_2-\boxed{\text{полимер}}$$

Затем проводят ацилирование свободной аминогруппы этой аминокислоты путем реакции с дициклогексилкарбодиимидом и другой аминокислотой, которая содержит защищенную аминогруппу. В результате образуется первая пептидная связь.

$$(CH_3)_3COC(O)NHCHRCO_2H + H_2NCHRC(O)OCH_2-\boxed{\text{полимер}} + C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11} \longrightarrow (CH_3)_3CO-C(O)NHCHRC(O)NHCHRC(O)OCH_2-\boxed{\text{полимер}}$$

После удаления *трет*-бутоксикарбонильной группы и нейтрализации полимер, несущий пептид, готов для следующей стадии ацилирования:

$$(CH_3)_3COC(O)NHCHRC(O)NHCHRC(O)OCH_2-\boxed{\text{полимер}} \xrightarrow[\text{б) } OH^{\ominus}]{\text{а) } HCl} H_2NCHRC(O)NHCHRC(O)OCH_2-\boxed{\text{полимер}}$$

Вслед за присоединением последнего аминокислотного остатка аддукт полипептида и полимера обрабатывают смесью бромистого водорода и трифторуксусной кислоты (ТФУ). В результате полипептид освобождается от полимера, а с N-концевой аминокислоты снимается защитная группа

$$(CH_3)_3COC(O)NHCHRC(O)NHCHRC(O)\sim\!/\!/\!\sim NHCHRC(O)-OCH_2-\text{(полимер)} \xrightarrow{HBr,\ ТФУ} H_3\overset{\oplus}{N}CHRC(O)NHCHRC(O)\sim\!/\!/\!\sim NHCHRCO_2H + BrCH_2-\text{(полимер)} + (CH_3)_2C{=}CH_2 + CO_2$$

Неоспоримое преимущество этого метода по сравнению с классическими методами синтеза пептидов состоит в том, что ни на одной из стадий он не требует выделения растущей полипептидной цепи. В силу чрезвычайно низкой растворимости аддукт пептида и полимера легко отмывается после каждой реакции от побочных продуктов, растворителей и избытка реагентов без потери пептида, после чего аддукт готов к следующей реакции. В настоящее время метод автоматизирован, и запрограммированные аминокислотные синтезаторы без труда могут присоединить шесть аминокислот к растущей полипептидной цепи за 24 ч. Эти приборы добавляют реактивы в надлежащей последовательности, меняют условия реакций, обеспечивают необходимое время реакции, отмывают побочные продукты, после чего начинают всю операцию сначала. При помощи метода ТФСП были синтезированы инсулин и фермент *рибонуклеаза*, состоящий из 124 аминокислот.

Одна из весьма интересных проблем, над которой работают и химики-полимерщики, и биохимики, заключается в разработке новых, улучшен-

ных полимерных носителей для твердофазного синтеза пептидов. Шире всего в этих целях используется полистирол. Однако около 1% фенильных групп связано с группами $-CH_2Cl$. Ниже показан фрагмент такого полимера.

$$-CH-CH_2-CH-CH_2-CH-CH_2-CH-CH_2-CH-CH_2-$$

(к группам CH присоединены бензольные кольца; второе и пятое кольца несут заместитель CH_2Cl)

Большое значение в этом методе имеют размеры зерен полимера и число пор в них. Диаметр зерен может варьировать от 20 до 70 мкм.

25.9. СТРУКТУРА БЕЛКОВ

Анализ структуры белка не сводится к установлению его аминокислотной последовательности (**первичной структуры**). Белок обладает сложной «макроструктурой», которая контролируется более разнообразными и многочисленными взаимодействиями, чем пептидные связи, составляющие его первичную структуру. Присутствие в молекуле белка участков, отличающихся характерной формой, свидетельствует о существовании промежуточного уровня структурной организации. «Макроструктура» белка получила название **третичной структуры**, а промежуточный уровень его организации обозначается термином **вторичная структура**.

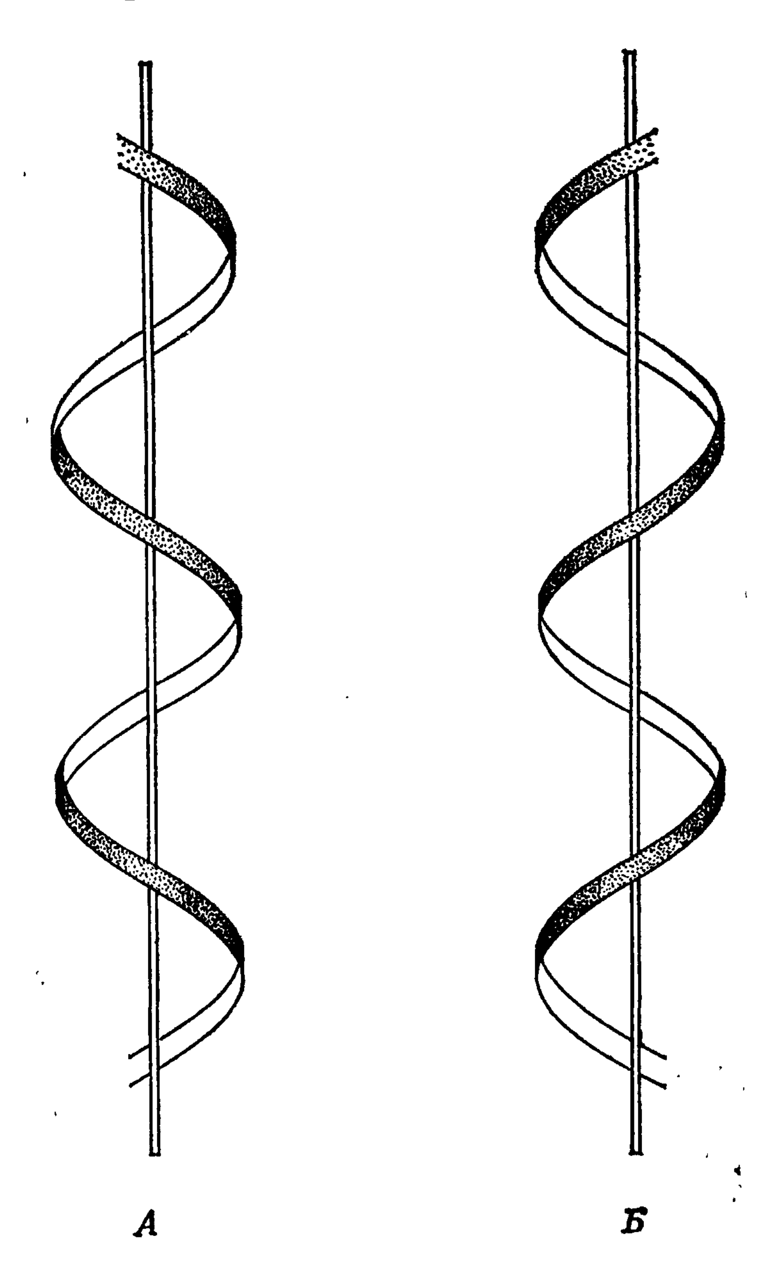


Рис. 25-8. Лево- (*А*) и правовращающие (*Б*) спирали.

Каждая спираль является хиральной. Почти для всех белков характерна правовращающая спираль. Вертикальная линия в центре каждой спирали соответствует «оси спирали» (реально в спиральных молекулах не существует).

ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВ. Водородные связи играют основную роль в определении конформации полипептидной цепи. Спираль — наиболее высокоорганизованный тип конформации отдельной полипептидной цепи L-аминокислот. Она определяется пространственным расположением следующих атомов α-аминокислот, составляющих цепь: 1) атома углерода карбонильной группы, 2) α-углеродного атома и 3) атома азота α-аминогруппы. Наиболее устойчивой из различных типов спирали является

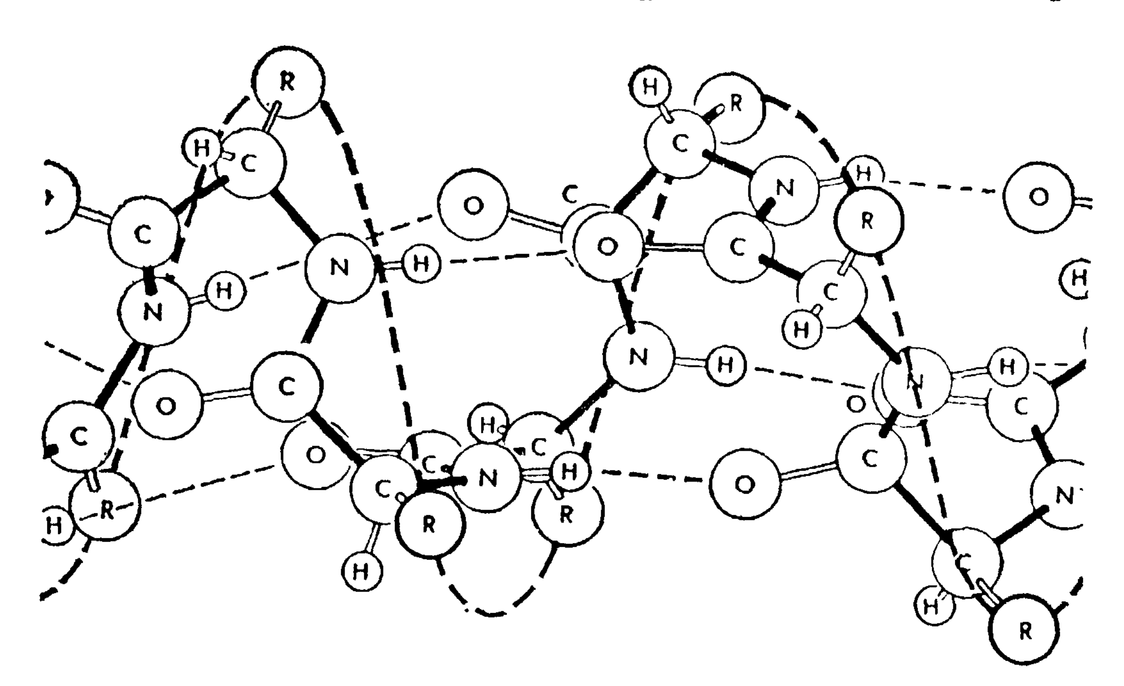


Рис. 25-9. Правовращающая α-спираль в полипептидной цепи (*Doty P.*, in «The Organic Chemistry of Life», M. Calvin, W. A. Pryor, eds., W. H. Freeman, 1973).
Водородные связи обозначены светлым пунктиром. Основная спиральная структура углеродного скелета показана жирной штриховой линией.

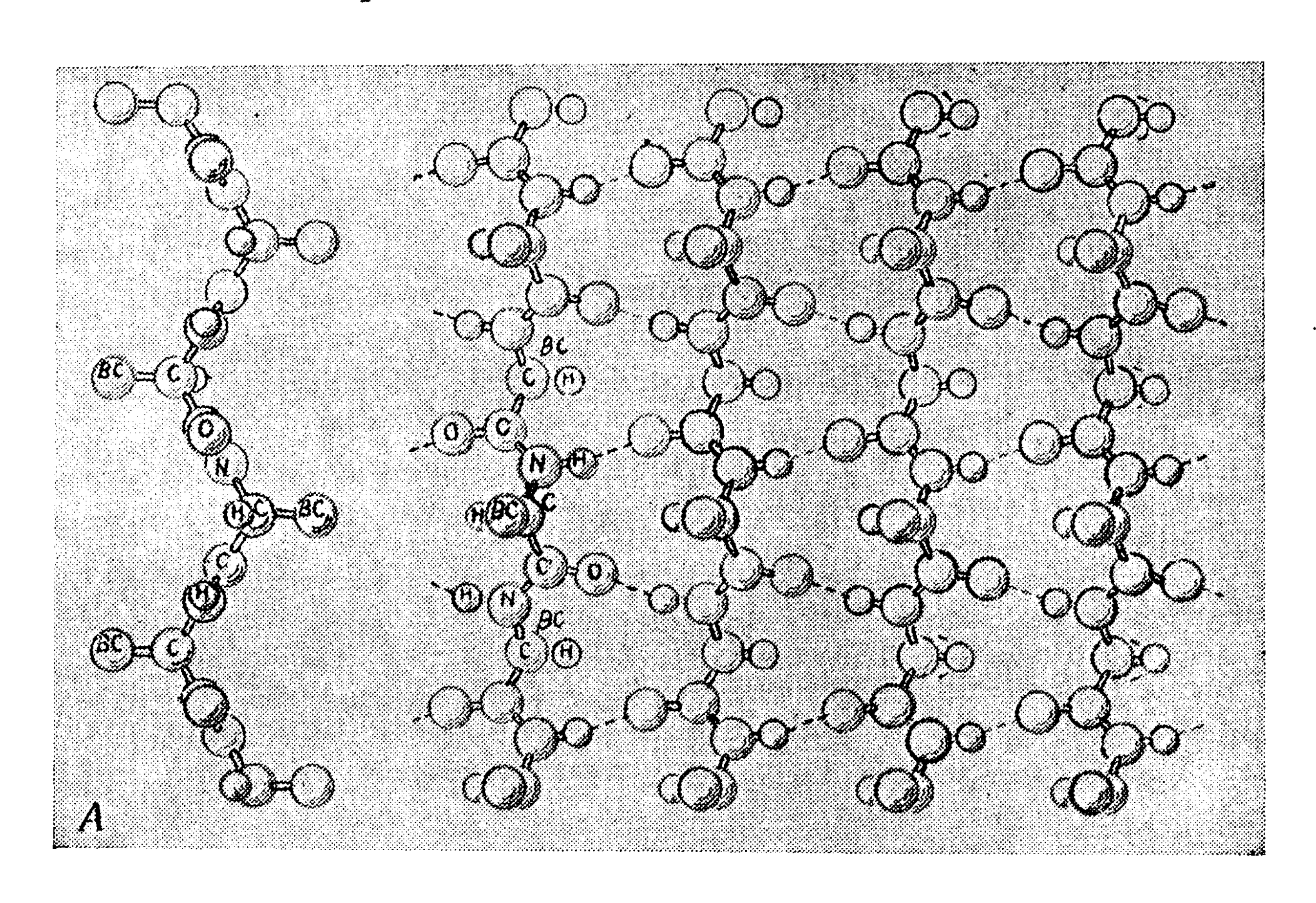
правовращающая α-спираль, которая была впервые предложена Полингом и Кори в 1950 г. на основании теоретических соображений. Водородные связи в α-спирали образуются между атомом кислорода карбонильной группы и атомом водорода амидной группы, разделенными тремя аминокислотными остатками. Ось спирали почти параллельна этим водородным связям. На рис. 25-8 изображены идеализированные право- и левовращающие спирали, а α-спираль полипептида показана на рис. 25-9.

Поскольку α-спираль построена только из одного вида повторяющихся звеньев $(-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{(s)}{C}}-\underset{|\,\alpha}{C}-\overset{\overset{\displaystyle H}{|}}{N}-)$, ее размеры довольно постоянны. Линейное расстояние вдоль оси спирали между двумя однородными атомами (шаг спирали) составляет 1,5 Å. Угол между перпендикуляром к оси спирали и плоскостью, занимаемой данным аминокислотным остатком, равен 26°. Один виток спирали включает 3,6 аминокислотных остатка. Это соответствует линейному расстоянию вдоль оси спирали, равному 5,4 Å.

Если бы α-спираль была единственным типом вторичной структуры белков, то все они были бы жесткими палочковидными образованиями. Поскольку это не так, следует заключить, что α-спирали составляют лишь отдельные участки полипептидных цепей. Отклонение от α-спиральной структуры вызвано разнообразными факторами; к ним относится содержание пролина, оксипролина и (или) валина в пептидной цепи. После образования пептидной связи амидный водород отсутствует в пролине и оксипролине, и эти аминокислотные остатки не могут участвовать в образовании водородных связей в α-спирали. Изопропильная группа валина, по-видимому, ослабляет α-спираль из-за стерического отталкивания.

Другим типом организации полипептидной цепи является так называемая *складчатая β-структура.* Она стабилизируется водородными связями между

развернутыми соседними полипептидными цепями, причем цепи могут идти либо в одном и том же направлении («параллельная складчатая β-структура»), либо в противоположных («антипараллельная складчатая β-структура»), как это показано на рис. 25-10.



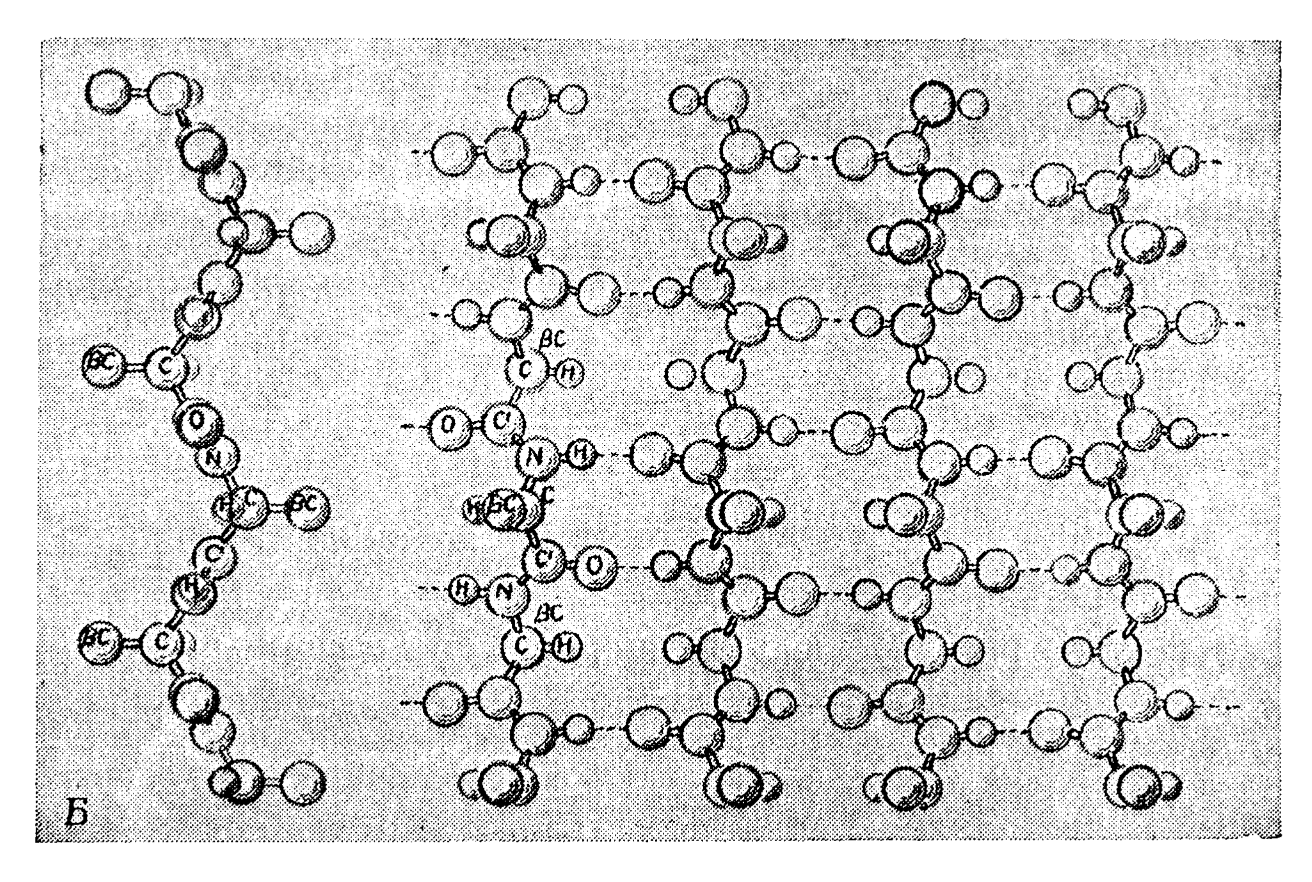


Рис. 25-10. Складчатая β-структура белков (*Mazur A.*, *Harrow B.*, Textbook of Biochemistry, 10th ed., W. B. Saunders Company, 1971).
А — параллельная; *Б* — антипараллельная.

ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВ. Белки делятся на две большие группы — *фибриллярные* и *глобулярные*. Для удобства классификации белки, у которых отношение длины к ширине больше 10, называют фибриллярными, а белки для которых это отношение меньше 10,— глобулярными. Фиброин шелка и β-форма (развернутая форма) кератина, а также синтетические полипептиды принадлежат к группе фибриллярных белков, у которых почти

полностью развернутые полипептидные цепи организованы в складчатую β-структуру.

Другой фибриллярный белок — *коллаген* — богат глицином и пролином. В силу этого коллаген не способен образовывать ни α-спираль, ни складчатую β-структуру. Этот весьма важный белок построен из трех левовращающихся спиралей, которые переплетаются, давая правовращающую

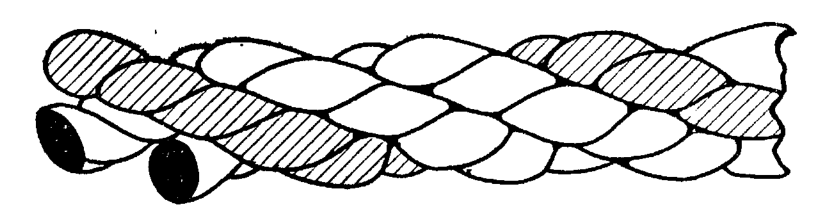


Рис. 25-11. Тройная спираль коллагена (*McGilvery R. W.* Biochemistry, W. B. Saunders Company, 1970).

Каждая из трех пептидных цепей закручена в левовращающую спираль, а все вместе они переплетаются, образуя правовращающую спираль. На каждый виток тройной спирали приходится десять витков отдельных цепей.

«сверхспираль» (рис. 25-11). Две из трех полипептидных цепей, составляющих коллаген, обладают одинаковой первичной структурой.

Коллаген — это наиболее распространенный белок позвоночных; на его долю приходится почти 50% сухого веса хрящей и около 30% твердого вещества кости. В биологических системах коллаген встречается в виде пучков линейных волокон, которые по прочности на растяжение почти не отличаются от стальной проволоки. В свете столь важной роли коллагена не удивительно, что многие серьезные заболевания связаны с нарушением его синтеза. Пожалуй, наиболее известна *цынга*, которая вызывается дефицитом витамина С. При этом нарушается синтез коллагена, так как в отсутствие витамина С пролин не окисляется до 3- и 4-оксипролина. Оксипролины содержатся только в коллагене; поэтому их анализ в тканях отражает концентрацию коллагена в этих тканях.

$$\underset{\text{L-пролин}}{\left[\begin{array}{c}CH_2{-}CH_2 \\ CH_2 \quad C(H)(CO_2^{\ominus}) \\ \overset{\oplus}{N}H_2\end{array}\right]} \xrightarrow{\text{витамин C}} \underset{\text{3-окси-L-пролин}}{\left[\begin{array}{c}CH_2{-}C(OH)H \\ CH_2 \quad C(H)(CO_2^{\ominus}) \\ \overset{\oplus}{N}H_2\end{array}\right]} + \underset{\text{4-окси-L-пролин}}{\left[\begin{array}{c}HC(OH){-}CH_2 \\ CH_2 \quad C(H)(CO_2^{\ominus}) \\ \overset{\oplus}{N}H_2\end{array}\right]}$$

В большинстве регуляторных систем растений и животных катализ осуществляется *глобулярными белками*, которые носят название ферментов. Высокая химическая специфичность ферментов связана отчасти с уникальной макроструктурой этих полимеров. Сложность общей структуры белков можно оценить на примере фермента рибонуклеазы (рис. 25-12). В то время как вторичная структура белков определяется только водородными связями, многочисленные изгибы полипептидной цепи, придающие глобулярным белкам третичную структуру, зависят не только от пептидных связей и водородных связей между амидными группами, но и от других типов связей, а именно: а) дисульфидных связей в цистине; б) ионных связей, в которых участвуют «дополнительные» аминогруппы или карбоксильные группы; в) водородных связей и г) гидрофобных взаимодействий (рис. 25-13).

Одна из причин гидрофобных взаимодействий заключается в проявлении вандерваальсовых сил притяжения, которые действуют между неполярными боковыми цепями аминокислотных остатков. Кроме того, они вызываются, конечно, тем, что притяжение между молекулами воды сильнее чем между

молекулами воды и неполярными органическими остатками полипептидов. Гидрофобные взаимодействия можно рассматривать как весьма важное подтверждение принципа «подобное растворяется в подобном».

Рис. 25-12. Пространственная модель углеродных атомов фермента рибонуклеазы, построенная на основании данных рентгеноструктурного анализа.

Три полипептидные цепи образуют антипараллельную складчатую β-структуру (остатки 42—48, 75—90 и 95—110); кроме того, в ферменте имеется три α-спиральных участка (остатки 2—12, 26—33 и 50—58) (*Mazur A.*, *Harrow B.*, Textbook of Biochemistry, 10th ed., W. B. Saunders Company, 1971).

ЧЕТВЕРТИЧНАЯ СТРУКТУРА. Для проявления биологической активности некоторые белки должны сначала образовать макрокомплекс (олиго-

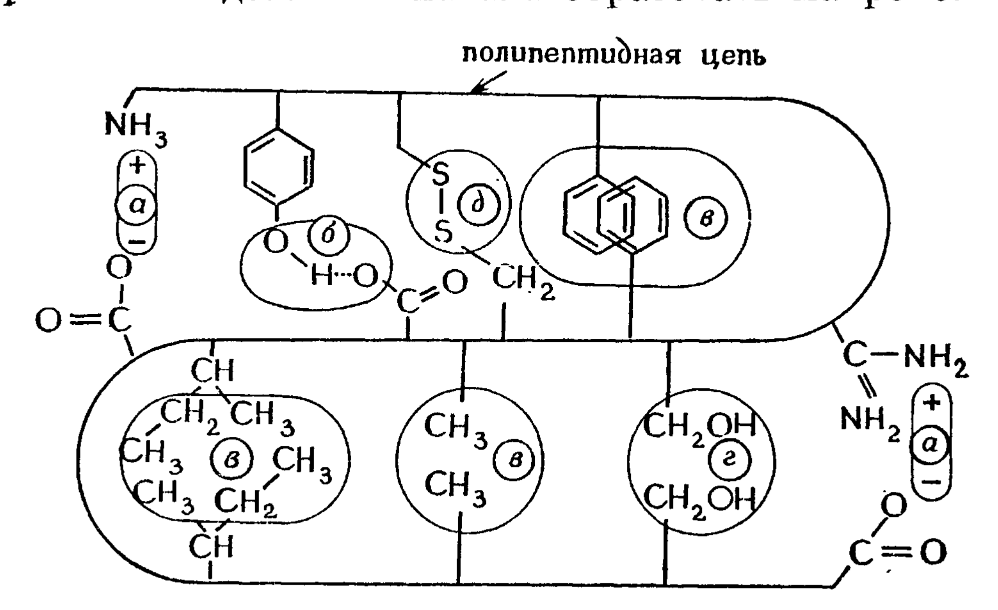


Рис. 25-13. Нековалентные связи, стабилизирующие белковую структуру.

а — электростатическое взаимодействие; *б* — водородные связи; *в* — гидрофобное взаимодействие; *г* — диполь-дипольное взаимодействие; *д* — дисульфидные связи.

протеин), состоящий из нескольких полноценных белковых субъединиц. В сущности каждый белок является мономером, а четвертичная структура

определяет степень ассоциации таких мономеров в биологически активном материале.

ДЕНАТУРАЦИЯ. Макроструктура белка определяется весьма хрупким равновесием между различными силами притяжения и отталкивания, которые действуют между этим биополимером и окружающей его водной средой. Стоит только нарушить это равновесие, как вся структурная организация полипептида, кроме первичной, исчезнет; иными словами, произойдет **денатурация.** В зависимости от степени нарушения структуры и от природы белка денатурация может быть либо обратимой, либо необратимой. Классическим примером необратимой денатурации является коагуляция яичного белка при варке яиц, когда яичный альбумин (белок) претерпевает тепловую денатурацию.

Денатурация может происходить: а) при повышении температуры; б) при изменении pH среды; в) в присутствии окислителей или восстановителей, которые разрушают дисульфидные связи; г) при внесении детергентов, нарушающих гидрофобные взаимодействия между молекулами воды и белка; д) при добавлении сильных акцепторов водородных связей, например, мочевины, и е) при физических воздействиях (например, под действием ультразвука).

Из этого списка ясно, чего необходимо избегать, поскольку целесообразнее, конечно, изучать белки в *нативном состоянии*, а не их денатурированные компоненты. К счастью, глобулярные белки кристаллизуются в нативном состоянии (что, правда, сопряжено со значительными трудностями), в то время как денатурированные белки не обладают кристаллической структурой. Ведь почти все, что нам известно о вторичной и третичной структуре белков, было установлено при помощи рентгеноструктурного анализа отдельных белковых кристаллов.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Аминокислота. В общепринятом смысле — соединение с аминогруппой при углеродном атоме, находящемся в α-положении по отношению к карбоксильной группе; $R{-}CHNH_2CO_2H$. В более широком смысле (но реже употребляемом) аминокислотой можно назвать любое соединение, содержащее как аминогруппу, так и кислотный остаток (например, $-CO_2H$ или $-SO_3H$).

D-Аминокислота. Аминокислота, имеющая следующую конфигурацию при α-углеродном атоме:

```
     CO2H
      |
  H — + — NH2
      |
      R
```

D-Аминокислоты чаще встречаются у бактерий, чем у млекопитающих.

L-Аминокислота. Большинство аминокислот, встречающихся в природе, обладает L-конфигурацией, а именно:

```
       CO2H
        |
  H2N — + — H
        |
        R
```

С-Концевая аминокислота. Аминокислота на конце полипептидной цепи, несущая свободную карбоксильную группу и связанная с белковым остатком посредством своей аминогруппы.

N-Концевая аминокислота. Аминокислота на конце полипептидной цепи, несущая свободную аминогруппу и связанная с белковым остатком посредством своей карбоксильной группы.

Белки. Класс высокомолекулярных полипептидов, выполняющих основные биологические функции. Некоторые биохимики считают, что белки отличаются от полипептидов тем, что они встречаются в природе и обладают биологической активностью *.

Глобулярные белки. Белки, для которых характерна более выраженная сферическая форма, чем для фибриллярных белков (см. ниже). Большинство глобулярных белков кристаллизуется из раствора и может поэтому служить объектом для точного рентгеноструктурного анализа. Ферменты являются глобулярными белками.

Фибриллярные белки. Белки, имеющие форму волокон и более высокую молекулярную массу, чем глобулярные белки. Примером фибриллярных белков может служить кератин — белок, содержащийся в волосах.

Деградация по Эдману. Метод, при помощи которого N-концевые аминокислоты отщепляют от белка и идентифицируют. Он сводится к реакции белка с фенилизотиоцианатом, в результате которой получается фенилтиогидантоин. Сначала образуется N-фенилтиомочевинное производное белка (тиомочевина на рис. 25-6), которое в присутствии кислоты расщепляется, давая неустойчивое тиазолоновое производное (на рис. 25-6 это соединение дано в квадратных скобках). В результате его изомеризации образуется фенилтиогидантоин.

Дезаминирование. Реакция, при которой аминокислота теряет свою аминогруппу. В живых системах отрыв аминогруппы от углеродного атома может осуществляться путем *неокислительного* (*а*) или *окислительного* (*б*) дезаминирования, как это показано ниже.

$$\text{а)}\ -\overset{\displaystyle H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}- \ \rightarrow\ >C=C< \qquad \text{б)}\ H-\underset{|}{\overset{|}{C}}-NH_2 \rightarrow\ >C=O$$

Денатурация. Утрата белком природной (нативной) конформации, обычно сопровождающаяся потерей его биологической функции, например ферментативной активности. Денатурация может быть либо обратимым, либо необратимым процессом. Примером последнего служит коагуляция яичного белка (альбумина) при нагревании яйца.

Диполярный ион. Цвиттер-ион.

Изоэлектрическая точка. Значение pH, при котором концентрация цвиттерионной формы аминокислоты достигает максимума. Для аминокислоты, содержащей одну карбоксильную и одну аминогруппу, изоэлектрическая точка равна среднему значению pK_a групп $-CO_2H$ и $-NH_3^{\oplus}$ этой аминокислоты.

Клейковина. Остаток, образующийся после отмывания муки от крахмала.

Коллаген. Фибриллярный белок, служащий основным компонентом соединительной ткани. Состоит из трех пептидных цепей, две из которых имеют одинаковый аминокислотный состав, а третья — отличающийся от них аминокислотный состав. Каждая цепь представляет собой левовращающую спираль. Все три цепи переплетаются, образуя правовращающую «сверхспираль» с небольшим шагом. При кипячении в воде коллаген превращается в желатин.

Кофермент. Вещество (обычно небольшая молекула), которое необходимо для проявления каталитической активности фермента.

Пептид. Общий термин для обозначения полиамидов, построенных из α-аминокислот. Дипептидами, трипептидами, ... полипептидами называют полиамиды, состоящие из двух, трех и т. д. аминокислот.

Пептидная связь. Амидная связь между двумя аминокислотами. Четыре основных атома пептидной связи [—C(O)—NH—] лежат в одной плоскости полностью развернутой пептидной цепи.

Подагра. Заболевание, основными симптомами которого является болезненное воспаление суставов, главным образом рук и ног.

Реактив Сэнгера. 2,4-Динитрофторбензол. Применяется для идентификации N-концевых аминокислот в пептидах.

α-Спираль. Конформация пептида, в котором повторяющиеся единицы $\left(-\underset{|\,\alpha}{\overset{|}{C}}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{N}}-\right)$ образуют спираль. Каждый из остатков C=O и N—H в α-спирали участвует в образовании внутримолекулярных водородных связей. Эти многочисленные связи делают конформацию пептидов весьма устойчивой.

Синтез Штреккера. Синтез α-аминокислот при помощи реакции альдегида с аммонийхлоридом и цианистым натрием. Промежуточным продуктом реакции является α-аминонитрил.

Фермент. Биологический катализатор, состоящий в основном (но не обязательно целиком) из белка. Многие ферменты сохранили за собой тривиальные наименования (например, пепсин, эмульсин и др.). Систематические названия ферментов оканчиваются на *-аза*. По названию фермента можно судить об его субстрате и о типе реакции, которую

---

* Это определение нельзя признать правильным: полипептиды встречаются в природе и обладают выраженной активностью (гормоны, антибиотики, токсины и т. д.).— *Прим. ред.*

он катализирует. Например, *дегидраза δ-аминолевулиновой кислоты* — это фермент, превращающий δ-аминолевулиновую кислоту в порфобилиноген (ПБГ) При этой реакции происходит дегидрирование.

$$\begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ C{=}O \\ | \\ H_2{-}C{-}NH_2 \end{array} + \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ C \\ {}^{\large /\!\!/}\ \ \ {}^{\large \backslash} \\ O\qquad CH_2NH_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ CH_2 \\ | \\ H_2C\qquad\qquad CH_2CO_2H \\ \text{(пиррольное кольцо)} \\ N\qquad CH_2NH_2 \\ | \\ H \end{array}$$

δ-аминолевулиновая кислота

ПБГ

Этот пример особенно интересен, так как ПБГ — предшественник гемоглобина. Кроме того, δ-аминолевулиновая кислота относится к тем биологически важным аминокислотам, которые не являются α-аминокислотами.

Ферментативное разделение. Разделение энантиомеров при помощи ферментов. Применяется для получения оптически чистых аминокислот.

Электрофорез. Метод анализа аминокислотных или белковых смесей, основанный на различной подвижности компонентов смеси в электрическом поле постоянного тока.

ЗАДАЧИ

15. Предложите пути синтеза следующих аминокислот, исходя из доступных химических реактивов в качестве исходных веществ:

а) валин
б) аланин
в) фенилаланин
г) лизин
д) серин
е) пролин
ж) аспарагиновая кислота

16. а) Ниже даны изоэлектрические точки нескольких пептидов, а также величины их pK_1 и pK_2. (pK_1 указывает на кислотность группы $—CO_2H$, а pK_2 — на кислотность группы $—NH_3^{\oplus}$.) На основании этих данных укажите на взаимосвязь между pK_1, pK_2 и pI.

Пептид	pK_1	pK_2	pI
gly-ala	3,15	8,23	5,69
gly-gly	3,14	8,25	5,70
gly-gly-gly	3,23	8,09	5,66

б) Укажите основные ионные формы для каждого из приведенных ниже соединений при pH 2.

лейцин   глицин
лизин   глицилглицин

17. Брадикинин — нонапептид, обладающий физиологической активностью. Он понижает кровяное давление, увеличивает проницаемость капилляров и вызывает ощущение боли. Он имеет следующую аминокислотную последовательность: arg-pro-pro-gly-phe-ser-pro-phe-arg. Какие трипептиды, содержащие фенилаланин, образуются при неполном гидролизе этого пептида?

18. Гастрины — гормоны, которые вызывают выделение желудочного сока у млекопитающих,— содержат 17 аминокислотных остатков. В результате неполного гидролиза гастрина образуются следующие фрагменты:

А: glu-gly-pro-trp
Б: leu-glu-glu-glu
В: glu-glu-ala-ala-tyr
Г: gly-trp
Д: met-asp-phe
Е: leu-glu-glu-glu-glu-ala-ala-tyr

N-Концевой аминокислотой служит глутаминовая кислота, а С-концевой аминокислотой — фенилаланин. Какая структура согласуется с этими данными? (*Примечание*: пептид содержит по две из следующих кислот: аланин, глицин, триптофан. Кроме того,

в его состав входит по одной из следующих аминокислот: аспарагиновая кислота, лейцин, метионин, фенилаланин, пролин и тирозин.)

19. Пенициллины — антибиотики, в образовании которых принимают участие аминокислоты. Самым важным из природных пенициллинов является пенициллин G (бензилпенициллин):

$$C_6H_5-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-\overset{H}{\overset{|}{C}}-\overset{H}{\overset{|}{C}}\!\!<\!\!S\!\!>\!\!\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}-CH_3;\quad O{=}C-N-C(H)CO_2H$$

пенициллин G

Гетероциклическая система пенициллинов возникает из L-цистеина и D-валина. Укажите те части цикла, которые образовались из этих аминокислот.

20. Пантотеновая кислота — это витамин B_3.

$$HO_2C-CH_2-CH_2-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH(OH)-C(CH_3)_2-CH_2OH$$

а) Можно ли считать пантотеновую кислоту пептидом? б) Систематическое название пантотеновой кислоты D-(+)-N-(2,4-диокси-3,3-диметилбутирил)-β-аланин. Напишите структурную формулу β-аланина. в) Согласно «Merck Index» (9-е изд., 1976 г.), пантотеновую кислоту можно получить «прямой конденсацией β-аланина с оптически активной формой лактона 2,4-диокси-3,3-диметилмасляной кислоты, которую синтезируют из изомасляного альдегида...» Напишите основные стадии синтеза пантотеновой кислоты, используя для этого любые необходимые реагенты.

21. Ниже приведена схема синтеза бетанехолхлорида — препарата, действующего на нервную систему.

$$\underset{\text{пропиленхлоргидрин (2-хлор-1-пропанол)}}{CH_3CHClCH_2OH} + ClC(O)Cl \rightarrow A(C_4H_6Cl_2O_2) \xrightarrow[\text{эфир}]{NH_3}$$

$$\rightarrow Б(C_4H_8ClO_2) \xrightarrow[\text{нагревание}]{(CH_3)_3N} \underset{\text{бетанехолхлорид}}{(C_7H_{17}ClN_2O_2)}$$

Продукт хорошо растворим в воде и легко реагирует с водным раствором нитрата серебра. а) Напишите структурные формулы и назовите А и Б. б) Чем объясняется различная реакционная способность двух атомов хлора в соединении А? в) Напишите структурную формулу бетанехолхлорида. Можно ли считать его аминокислотой?

22. Напишите уравнения реакций, при помощи которых можно осуществить следующие превращения:

а) изокапроновая кислота → лейцин
б) изомасляный альдегид → валин
в) нитроэтан → аланин
г) *втор*-бутилбромид → изолейцин

23. Аминокислоты, содержащие, помимо α-аминогруппы, другие нуклеофильные центры, могут быть использованы в пептидном синтезе только после защиты этих центров. В противном случае эти центры будут конкурировать с α-аминогруппой, как это показано ниже

$$A:\ C_6H_5CH_2O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHCHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 +$$

$$+\ \underset{\text{цистеин}}{HSCH_2CH(NH_2)CO_2H} \rightarrow \underset{\text{нежелательный продукт}}{C_6H_5CH_2O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHCHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCH_2CH(NH_2)CO_2H} +$$

$$+ CO_2 + C_2H_5OH$$

В: $$\boxed{\text{полимер}}-CH_2O-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-CH(NH_2)CH_2SH+(CH_3)_3CO-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-NHCH_2CO_2H$$

$$\downarrow \text{ДЦК}$$

$$\boxed{\text{полимер}}-CH_2O-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-CH(NH_2)CH_2S-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-CH_2NH-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-OC(CH_3)_3$$

нежелательный продукт

Защитные группы должны легко сниматься, не нарушая структуру пептида.

При синтезе пептидов, содержащих цистеин, SH-группу можно защитить, обработав хлоргидрат цистеина трифенилметилхлоридом. а) Напишите структурную формулу цистеина с защищенной тиогруппой и механизм реакции.

Аминогруппу в этом случае не защищают. б) Объясните, почему.

Защиту с SH-группы цистеинового остатка можно снять при помощи реакции с нитратом серебра, дающей меркаптид серебра, который затем подвергают воздействию соляной кислоты. в) Напишите уравнения этих реакций.

24. Как мы уже об этом говорили в предыдущей задаче, некоторые аминокислоты нуждаются в «защите» своих нуклеофильных центров. Гидроксильную группу серина защищают при помощи дегидропирана, который легко снимается в разбавленной кислоте. а) При помощи какого механизма образуется производное, показанное ниже? б) Почему такие производные почти не подвергаются гидролизу под действием оснований?

$$\text{(дигидропиран: O, H, H)} + ROH \underset{}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows}} \text{(тетрагидропиран: O, H, H, H, OR)}$$

25. а) Гуанидины и амидины представляют собой гораздо более сильные органические основания, чем простые амины. Почему?

$$RNH-C\begin{matrix}\nearrow NH\\ \searrow NH_2\end{matrix} \qquad\qquad R-C\begin{matrix}\nearrow NH\\ \searrow NH_2\end{matrix}$$

замещенный гуанидин — амидин

б) Хотя обычно амидины ведут себя как основания, в присутствии *очень* сильных оснований их поведение напоминает кислоты. Если бы амидин вел себя как кислота, какой была бы структура образовавшегося при этом аниона?

в) Напишите «правильную» структуру цвиттерионной формы L-аргинина и укажите три возможных места дейтерирования.

г) При синтезе пептидов гуанидиновая группа аргинина ($-NH-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-NH_2$) нуждается в защите, например при помощи нитрования (см. ниже). Защитную группу удаляют затем каталитическим гидрогенолизом. Почему гуанидиновая группа легко подвергается электрофильному замещению?

$$-NH-CH(\,(CH_2)_3-NH-C(=NH)NH_2\,)-\overset{\overset{O}{\|}}{C}- \xrightarrow{HNO_3} -NH-CH(\,(CH_2)_3-NH-C(NH_2)=N-NO_2\,)-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$$

защищенный остаток аргинина

26. Применяющийся в пептидном синтезе в качестве конденсирующего агента 1-циклогексил-3-(2-морфолиноэтил)карбодиимид [А] имеет преимущество перед ДЦК, так как образующаяся из А мочевина растворима в разбавленной кислоте и может быть отмыта от пептида. а) Напишите структурные формулы производных мочевины в случае А и ДЦК.

б) Чем объясняется различная растворимость в разбавленной соляной кислоте? в) Может ли А обладать оптической активностью? Объясните.

$$C_6H_{11}-N{=}C{=}N-CH_2CH_2-N(CH_2CH_2)_2O$$

А

27. Критическим моментом при определении структуры гормона роста, выделяемого гипофизом человека, оказалось избирательное расщепление пептидных связей, образованных метионином. Уравнение реакции приведено ниже. Напишите механизмы этих превращений.

$$RCH(CO_2H)-NH-C(O)-CH(CH_2CH_2SCH_3)-NHC(O)R' \xrightarrow[-CH_3SCN]{BrCN} R-CH(CO_2H)-\overset{H}{\overset{|}{N^{\oplus}}}{=}C\langle(O-CH_2-CH_2-CH-NHC(O)R')\ \overset{\ominus}{Br}$$

фрагмент молекулы гормона

$$\xrightarrow{H_2O} RCH(CO_2H)-\overset{\oplus}{N}H_3\overset{\ominus}{Br} + O{=}C\langle(O-CH_2-CH_2)\rangle C(H)-NH-C(=O)-R'$$

28. Для определения тиолов применяется 5,5′-дитио-*бис*-(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ). а) Напишите формулу продукта взаимодействия этого так называемого **реактива Эллмана** с цистеином.

$$O_2N-C_6H_3(CO_2H)-S-S-C_6H_3(CO_2H)-NO_2$$

Для определения числа дисульфидных связей в белке требуется: 1) восстановить дисульфидные связи до меркаптогрупп, 2) получить производные этих групп с ДТНБ, 3) провести гидролиз пептидных связей, 4) измерить количество образовавшегося производного ДТНБ. б) Каким еще операциям следует подвергнуть белок для того, чтобы точно определить число дисульфидных связей в нем? в) Как это можно осуществить?

29. «Хотя ни один из хиральных атомов не претерпел «рацемизации», кривая дисперсии оптического вращения глобулярного белка в нативном состоянии будет отличаться от кривой дисперсии оптического вращения соответствующего денатурированного белка». Объясните это высказывание с точки зрения первичной и вторичной структуры белков. (Обратите внимание на то, что слово «рацемизация» приведено в кавычках. При изменении конфигурации хирального атома в молекуле, содержащей несколько хиральных атомов, образуется не энантиомер исходного продукта, а диастереомер.)

30. а) На основании нижеприведенных данных определите структуру орнитина и идентифицируйте соединения от А до Г.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{б) } CH_2{=}CHCN]{\text{а) } Na^{\oplus}O^{\ominus}C_2H_5} А(C_{12}H_{18}N_2O_5)$$

$$А \xrightarrow[Ni]{H_2} Б(C_{12}H_{22}N_2O_5)$$

$$Б \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{слабое}} В(C_{10}H_{16}N_2O_4)$$

$$В \xrightarrow[\text{нагревание}]{HCl(\text{водн.})} Г(C_5H_{14}N_2O_2Cl_2)$$

дихлоргидрат орнитина

б) В результате реакции орнитина с $H_2N—CN$ в основном растворе образуется аргинин. Напишите механизм этой реакции.

31. При нагревании α-аминокислоты глицина образуется дикетопиперазин ($C_4H_6N_2O_2$). Однако при нагревании 3-аминомасляной кислоты, которая является β-аминокислотой, возникает продукт **А** ($C_4H_6O_2$). Нагревание 4-аминовалериановой кислоты дает лактам **Б** (C_5H_9NO). Напишите структурные формулы дикетопиперазина, а также продуктов **А** и **Б**. Что такое лактам? (*Примечание*: эти аминокислоты ведут себя как соответствующие оксикислоты.)

32. В живых системах аминокислоты могут декарбоксилироваться до аминов. Ниже приведены три основные стадии этого процесса. Напишите механизм для каждой из них:

а) $R—CH(CO_2^{\ominus})—N{=}CH—$ (пиридиниевое кольцо: HO, $CH_2OPO_3H_2$, H_3C, $N^{\oplus}—H$) $\rightarrow$ $RHC{=}N—CH{=}$ (кольцо: HO, $CH_2OPO_3H_2$, H_3C, N—H) $+ CO_2$

возникает из аминокислоты и пиридоксальфосфата

б) $RHC{=}N—CH{=}$ (кольцо: HO, $CH_2OPO_3H_2$, H_3C, N—H) $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ $R—CH_2—N{=}CH—$ (пиридиновое кольцо: HO, $CH_2OPO_3H_2$, H_3C, N)

в) $R—CH_2—N{=}CH—$ (пиридиновое кольцо: HO, $CH_2OPO_3H_2$, H_3C, N) $\xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$ $R—CH_2NH_2$ + (пиридоксальфосфат: H—C=O, HO, $CH_2OPO_3H_2$, H_3C, N)

декарбоксилированная аминокислота

33. Дансилхлорид (1-диметиламинонафталин-5-сульфонилхлорид) обладает сильной флуоресценцией. Он дает с аминокислотами производные, которые можно обнаружить и измерить даже в очень небольших количествах. Напишите структурную формулу соответствующего производного глицина.

(нафталин: $N(CH_3)_2$, SO_2Cl)

дансилхлорид

Этим соединением можно метить N-концевые аминокислоты, обрабатывая им пептид, а затем гидролизуя пептидные связи разбавленной кислотой. Почему образовавшееся производное N-концевой аминокислоты не разрушается при гидролизе?

34. Описанная Полингом и Кори α-спираль является «правовращающей». Почему «левовращающая» спираль, построенная из нескольких аминокислот, будет отличаться от «правовращающей» спирали, представляющей собой ту же последовательность тех же аминокислот?

35. Может ли быть применена терминология «синдиотактические, изотактические и атактические полимеры» в случае полипептидов, состоящих из L-аминокислот, и если да, то каким образом?

36. В результате реакции дипептида метионилглицина с перекисью водорода образуются два соединения в неравных количествах. После расщепления пептидной связи в смеси можно обнаружить три вещества, одним из которых является глицин. Два других обладают оптической активностью, но различаются по оптическому вращению. а) Чем объясняются эти наблюдения? б) Как будет вести себя дипептид цистеинилглицин в присутствии 1 экв. пероксида водорода?

37. а) Ниже приведены величины удельного вращения (25 °С, вода) для нескольких аминокислот. Рассчитайте для каждой из них величину вращения, которое будет наблюдаться в 100 мл раствора, содержащего 2 г аминокислоты. Длина кюветы 1 дм, емкость 2 мл.

L-аланин: +1,8	L-изолейцин: +12,4°
L-лейцин: —11,0°	L-пролин: —86,2°

б) Рассчитайте величину вращения для смеси 2 г L-аланина и 2 г L-лейцина в 100 мл раствора. Длина кюветы 1 дм, а емкость ее неизвестна. в) Рассчитайте величину вращения для смеси 2 г L-лейцина и 2 г D-лейцина в 100 мл раствора. Длина кюветы 1 дм.

26. А. УГЛЕВОДЫ — МОНОСАХАРИДЫ

26.А.1. ВВЕДЕНИЕ

Углеводы или сахариды — природные соединения, структура которых может быть, как правило, выражена общей формулой $C_n(H_2O)_n$. Углеводы удобно разделять на два больших класса: 1) мономеры, т. е. **простые сахара** или **моносахариды**; 2) очень сложные полимеры этих простых сахаров, называемые **полисахаридами**, например *крахмал*, *целлюлоза*, *декстрин*, *гликоген*.

Рассмотрению углеводов мы посвятим две главы. В данной главе мы познакомим вас с классификацией, номенклатурой, структурой и реакционной способностью моносахаридов. В качестве примера мы будем чаще всего пользоваться глюкозой («декстрозой»), поскольку она играет важную роль во многих биологических процессах, а большинство реакций, в которых она участвует, типично и для других моносахаридов. В начале следующей главы (гл. 26. Б) мы рассмотрим дисахариды, а затем перейдем к обсуждению углеводов с гораздо более сложной структурой.

26.А.2. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА МОНОСАХАРИДОВ

Углеводы известны уже довольно давно, и поэтому каждый из них имеет тривиальное название. К сожалению, эти названия почти не отражают структуру соответствующего соединения (так же, как и номенклатура аминокислот).

АЛЬДОЗЫ и КЕТОЗЫ. Тривиальные названия моносахаридов обычно имеют окончания «оза». Поскольку моносахариды являются либо полиоксиальдегидами или полиоксикетонами, либо их производными, их принято подразделять на **альдозы** [альдегид + **оза**] и **кетозы** [кетон + **оза**]. Например, глюкоза — это альдоза, а фруктоза — это кетоза.

$$\begin{array}{rcl} & {}_1CHO & \\ H- & \overset{}{{}_2} & -OH \\ HO- & {}_3 & -H \\ H- & {}_4 & -OH \\ H- & {}_5 & -OH \\ & {}_6CH_2OH & \end{array} \qquad \begin{array}{rcl} & {}_1CH_2OH & \\ & {}_2C{=}O & \\ HO- & {}_3 & -H \\ H- & {}_4 & -OH \\ H- & {}_5 & -OH \\ & {}_6CH_2OH & \end{array}$$

глюкоза (альдоза) — фруктоза (кетоза)

Фишеровские проекции линейных моносахаридов рисуют, помещая карбонильную группу наверху структуры, и нумеруют верхний атом углерода цифрой 1, как, например, карбоксиальдегидный углеродный атом альдозы

(—CHO). Это правило соблюдено и при написании формул глюкозы и фруктозы, приведенных выше.

Простые сахара можно также классифицировать по числу атомов углерода в цепи. Например, и глюкозу, и фруктозу следует отнести к **гексозам**, так как они содержат по шесть атомов углерода в цепи. Если объединить эти два типа классификации, то глюкоза будет *альдогексозой*, а фруктоза — *кетогексозой*. Простейшие углеводы — глицеральдегид и диоксиацетон — являются соответственно альдотриозой и кетотриозой.

```
    CHO            CH2OH
     |               |
  H—C—OH            C=O
     |               |
    CH2OH          CH2OH
глицеральдегид   диоксиацетон
(альдотриоза)    (кетотриоза)
```

D- и L-МОНОСАХАРИДЫ. Великий немецкий химик Эмиль Фишер, занимавшийся изучением углеводов, условно приписал показанные ниже конфигурации (+)- и (—)-глицеральдегидам, обозначив первый из них «D», а второй — «L»*. К счастью, как показали дальнейшие исследования, D- и L-глицеральдегиды действительно обладают этими конфигурациями. Согласно (**R**,**S**)-номенклатуре, D-глицеральдегид будет (**R**)-глицеральдегидом, а L-глицеральдегид — (S)-глицеральдегидом.

```
      CHO                    CHO
  H—C—OH                HO—C—H
      CH2OH                  CH2OH
(+)-D-глицериновый     (−)-L-глицериновый
   альдегид               альдегид
(+)-(R)-глицериновый   (−)-(S)-глицериновый
   альдегид               альдегид
```

Можно получить ряд альдоз, начав с введения группы —CH(OH)— между карбоксиальдегидной группой и хиральным атомом углерода одного из энантиомеров глицеральдегида. При этом образуются две диастереомерные тетрозы, каждая из которых имеет R-конфигурацию при третьем углеродном атоме (C3), но отличную конфигурацию при втором углеродном атоме (C2). Обе тетрозы обладают D-конфигурацией, так как получены из D-глицеральдегида.

```
                                     1 CHO            1 CHO
    CHO       введена одна        2 H—C—OH         2 HO—C—H
 H——OH        группа           3 H——OH    +     3 H——OH
    CH2OH     —CH(OH)—→          4 CH2OH          4 CH2OH
D-глицериновый                  D-эритроза        D-треоза
  альдегид                      \_____________________/
 (D-триоза)                             D-тетрозы
```

* Это сделал русский химик М. А. Розанов. Э. Фишер соотносил конфигурации всех моносахаридов с природной D-(+)-глюкозой.— *Прим. ред.*

Если исходным продуктом служил L-глицеральдегид, возникнут две L-тетрозы с различной конфигурацией при С2 и одной и той же S-конфигурацией при С3.

L-глицериновый альдегид (L-триоза)		L-треоза		L-эритроза
CHO	введена одна группа —CH(OH)— →	CHO	+	CHO
HO—C—H		H—C—OH		HO—C—H
CH_2OH		HO—C—H		HO—C—H
		CH_2OH		CH_2OH

L-тетрозы

Следующие члены ряда D- и L-сахаров получают, вводя дополнительные группы —CH(OH)— между карбоксиальдегидной группой и соседней группой —CH(OH)— углевода. Так был получен ряд D-сахаров, показанный

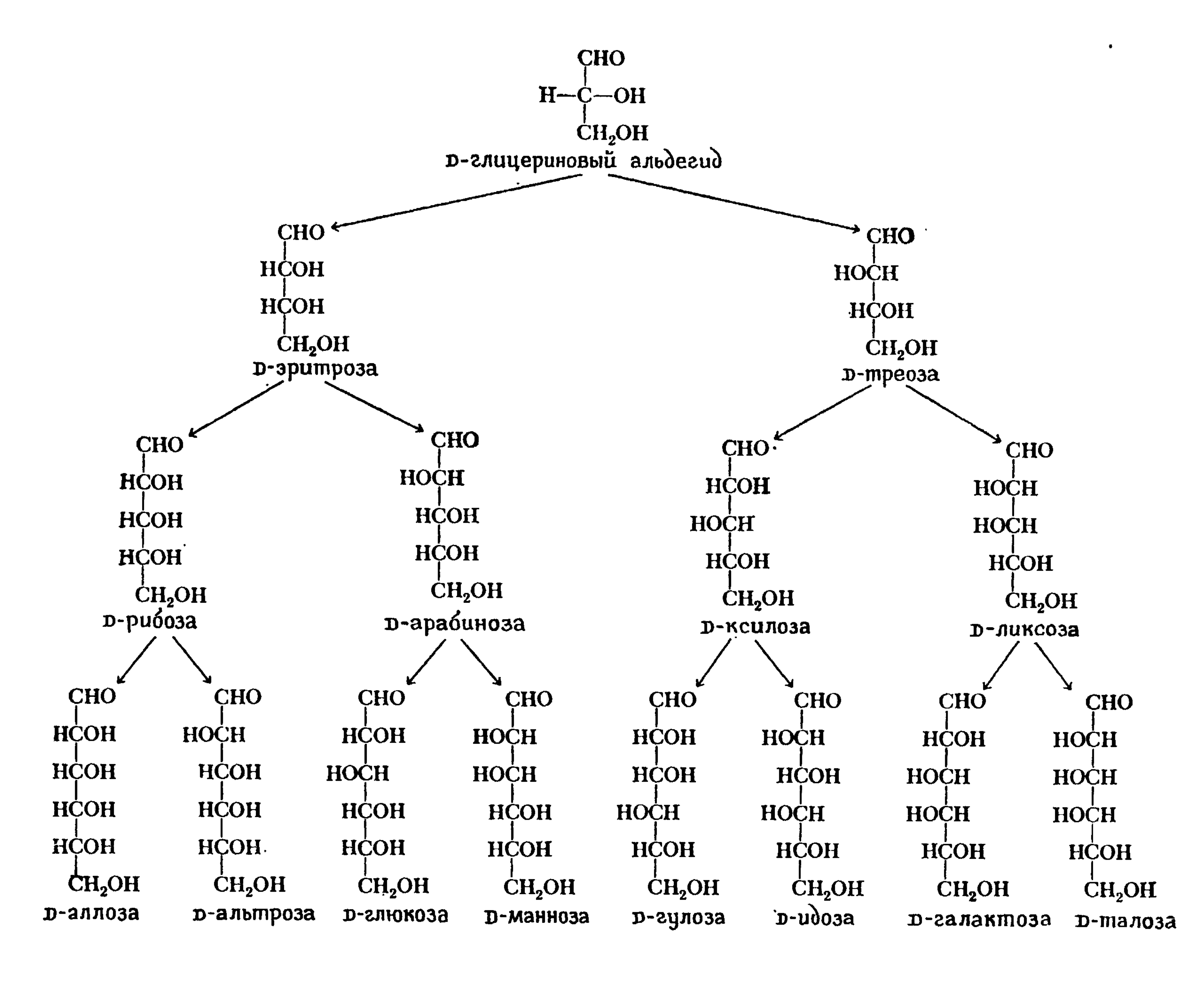


Рис. 26А-1. Ряд D-альдоз.

на рис. 26А-1. К этому ряду относится большинство сахаров, встречающихся в природе.

В простейшей кетозе — диоксиацетоне — нет хирального центра. Однако в результате введения группы —CH(OH)— между двумя углеродными атомами возникает эритрулоза, D-изомер которой служит основой для получения ряда D-кетоз. Получение этого ряда показано на рис. 26А-2.

```
CH2OH
C=O
CH2OH
```

```
    CH2OH            CH2OH
    C=O              C=O
H—C—OH          HO—C—H
    CH2OH            CH2OH
D-эритрулоза    L-эритрулоза
```

```
CH2OH
C=O
HCOH
CH2OH
D-эритрулоза
```

```
CH2OH            CH2OH
C=O              C=O
HCOH             HOCH
HCOH             HCOH
CH2OH            CH2OH
D-рибулоза       D-ксилулоза
```

```
CH2OH      CH2OH      CH2OH      CH2OH
C=O        C=O        C=O        C=O
HCOH       HOCH       HCOH       HOCH
HCOH       HCOH       HOCH       HOCH
HCOH       HCOH       HCOH       HCOH
CH2OH      CH2OH      CH2OH      CH2OH
D-псикоза  D-фруктоза D-сорбоза  D-тагатоза
```

Рис. 26А-2. Ряд D-кетоз.

---

1. Объясните, можно ли считать формальдегид простейшим углеводом.

2. Какие из перечисленных ниже сахаров относятся к альдозам или кетозам, какие из них являются триозами, тетрозами и т. д.?

а) идоза
б) талоза
в) эритрулоза
г) глюкоза
д) галактоза
е) рибоза
ж) рибулоза

ДЕЗОКСИСАХАРА И АМИНОСАХАРА. Помимо полиоксиальдегидов и полиоксикетонов, к которым относится большинство сахаров, встречаются моносахариды, у которых по крайней мере одна гидроксильная группа бывает замещена, чаще всего водородом или аминогруппой. **Дезоксисахара** содержат группу $—CH_2—$ вместо —CH(OH)—. Наиболее важную роль среди них играет 2-дезокси-D-рибоза, которая входит в состав дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

```
    1CHO
    2CH2
H—3—OH
H—4—OH
    5CH2OH
2-дезокси-D-рибоза
```

В **аминосахарах** группа —CH(OH)— замещена группой $—CH(NH_2)—$. Наиболее важными из них являются D-глюкозамин и D-галактозамин —

2-аминоаналоги D-глюкозы и D-галактозы. Аминосахара встречаются в природе в виде аминопроизводных, например ацетамидов.

D-глюкозамин	D-галактозамин	2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкоза
CHO	CHO	CHO
H—C—NH_2	H—C—NH_2	H—C—NHC(O)CH_3
HO—C—H	HO—C—H	HO—C—H
H—C—OH	HO—C—H	H—C—OH
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH

D-глюкозамин (2-амино-2-дезокси-D-глюкоза); D-галактозамин (2-амино-2-дезокси-D-галактоза); 2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкоза

26.А.3. ЦИКЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МОНОСАХАРИДОВ

Такие моносахариды, как глюкоза, если судить по их спектрам, не могут содержать значительного числа свободных карбонильных групп. В то же время для них нередко характерны реакции α-оксикарбонильных соединений. Оказалось, что глюкоза и другие сахара существуют в виде циклических полуацеталей или полукеталей, которые образуются в результате внутримолекулярной реакции гидроксильной группы с карбонильной (разд. 17.4).

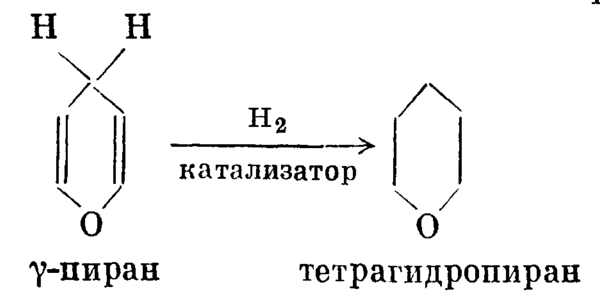
$$(H)(-)C{=}O + ROH \rightleftarrows (H)(OH)C(OR)(-)$$

образование полуацеталя в общем виде

$$H{-}C{=}O \; \cdots \; OH \rightleftarrows \text{цикл: } H(OH)C{-}O$$

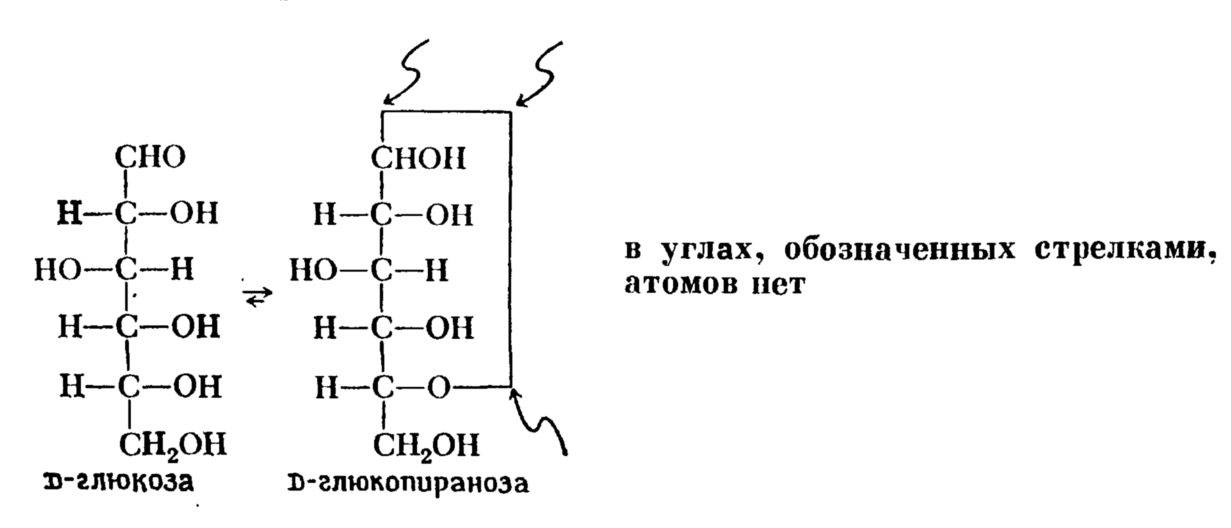
образование циклического полуацеталя в общем виде

Наиболее устойчивый ацеталь глюкозы образуется с участием гидроксильной группы при C5. Это шестичленное кольцо называется **пиранозной** формой глюкозы, так как оно слегка напоминает тетрагидропиран.



γ-пиран тетрагидропиран

Чтобы подчеркнуть циклическую природу этой формы D-глюкозы, ее называют D-*глюкопиранозой*.



D-глюкоза D-глюкопираноза

Образование полуацеталя приводит к появлению нового хирального центра, называемого **аномерным атомом углерода или аномерным центром.** В результате возникнут два диастереомера, которые различаются по своей конфигурации только при С1 и называются α- или β-аномерами в зависимости от относительной конфигурации при С1, а также при атоме углерода, определяющем принадлежность этого сахара к D- или L-ряду. При написании фишеровской проекции α-D-глюкопиранозы группа —OH при С1 (гидроксильная группа полуацеталя) находится с той же стороны углеродной цепи, что и атом кислорода, связанный с тем углеродным атомом, который определяет D- или L-конфигурацию данного сахара (например, С5 в глюкозе). В β-D-глюкопиранозе две эти группы лежат с противоположных сторон от углеродной цепи.

```
 H—C—OH         HO—C—H
 H—C—OH          H—C—OH
HO—C—H          HO—C—H
 H—C—OH          H—C—OH
 H—C—O—          H—C—O—
   CH2OH           CH2OH
```

α-D-глюкопираноза β-D-глюкопираноза

аномерный атом углерода выделен жирным шрифтом (фишеровская проекция, показаны все атомы углерода)

---

3. Нарисуйте фишеровские проекции следующих сахаров:
а) D-глюкозы в) α-L-глюкопиранозы
б) L-глюкозы г) β-L-глюкопиранозы

На проекции Фишера связь, приводящая к замыканию кольца, выглядит довольно необычно. Поэтому пиранозную форму сахаров удобнее изображать в виде **структур Хеуорса**, которые представляют собой идеализированные плоские тетрагидропирановые кольца с различными боковыми группами.

α-D-глюкопираноза β-D-глюкопираноза

аномеры глюкозы (структуры Хеуорса)

В структурах Хеуорса кислородный атом гетероцикла находится в правом верхнем углу, а гидроксильная группа при С1 направлена у α-формы «вниз», в то время как у β-формы — «вверх».

Для D-сахаров свободную группу CH_2OH альдогексозы рисуют над плоскостью кольца с кислородным атомом гетероцикла в верхнем правом углу.

Но почему бы глюкозе не использовать гидроксильную группу при С4, а не при С5 для предпочтительного образования пары аномерных циклических полуацеталей? (Это дало бы пятичленные циклы, так назваемые **фуранозные** формы). Дело в том, что замещенное пятичленное кольцо из-за напряжения валентных углов и заслоненных взаимодействий менее устойчиво,

чем замещенный шестичленный цикл. Поэтому равновесие сдвинуто в сторону пиранозной формы, а не фуранозной.

фуранозная форма D-глюкозы ⇄ D-глюкоза с открытой цепью ⇄ пиранозная форма D-глюкозы

Однако фуранозная форма имеет большое значение для некоторых моносахаридов. Сахара же типа треозы и эритрозы имеют только фуранозную структуру, поскольку они состоят всего из четырех атомов углерода; они не способны образовать пиранозный цикл.

L-треоза ⇄ α- и β-фуранозные формы ≡ α-L-треофураноза + β-L-треофураноза

D-эритроза ⇄ α- и β-фуранозные формы ≡ α-D-эритрофураноза + β-D-эритрофураноза

Если пиранозная форма является предпочтительной для альдогексоз, а фуранозная — единственно возможной для альдотетроз, то как обстоит дело с альдопентозами? Эти сахара, подобно тетрозам и гексозам, существуют в виде циклических полуацеталей, образуя, как и гексозы, и фуранозные, и пиранозные формы, но отдавая предпочтение последним в силу их большей устойчивости. Рибоза, например, содержит в растворе менее 25 % фуранозной формы.

D-рибоза ⇄ β-D-рибопираноза (56%) + α-D-рибопираноза (20%) +

β-D-рибофураноза (18%)   α-D-рибофураноза (6%)

Подобно альдопентозам, 2-кетогексозы могут существовать в фуранозной форме. Наиболее ярким примером является фруктоза.

D-фруктоза   α и β-фуранозные формы   α-D-фруктофураноза   β-D-фруктофураноза

В рассмотренных выше примерах мы изображали циклические формы моносахаридов в виде как проекций Фишера, так и структур Хеуорса. На

А: D-арабиноза (проекция Фишера) — поворот структуры на 90° — вращение связи C3–C4 на 120° — образование полуацеталя за счет кислородного атома C4–OH — α-D-арабинофураноза, β-D-арабинофураноза

Б: D-глюкоза — поворот структуры на 90° — вращение связи C4–C5 на 120° — образование полуацеталя за счет кислородного атома C5–OH — α-D-глюкопираноза, β-D-глюкопираноза

Рис. 26А-3. Переход от проекции Фишера к структуре Хеуорса.
А — для альдопентозы; Б — для альдогексозы.

рис. 26А-3 показано, как можно перейти от фишеровской проекции линейного моносахарида непосредственно к структуре Хеуорса.

4. Нарисуйте структуры Хеуорса для следующих сахаров:

а) α-D-глюкопираноза в) α-D-арабинопираноза
б) α-L-глюкопираноза г) β-D-арабинопираноза

5. Есть ли среди перечисленных ниже сахаров энантиомеры? Нарисуйте структуру Хеуорса каждого сахара для обоснования вашего ответа.

а) α-D-глюкопираноза и β-D-глюкопираноза
б) α-L-глюкопираноза и β-L-глюкопираноза
в) α-L-глюкопираноза и β-D-глюкопираноза
г) α-L-глюкопираноза и β-D-глюкопираноза
д) α-L-фруктофураноза и β-L-фруктофураноза

Наиболее близким к истине изображением шестичленного пиранозного цикла будет так называемая форма кресла. D-Глюкоза, наиболее устойчивая форма кресла которой приведена ниже, является наиболее распространенным моносахаридом и основной единицей большинства полисахаридов. Это безусловно связано с тем, что только у глюкозы все заместители находятся в экваториальном положении.

поворот на 60° вокруг оси

изображение β-D-глюкопиранозы в форме кресла

Переход от структуры Хеуорса к форме кресла пиранозы начинают с атома кислорода гетероцикла, который находится в верхнем правом углу шестиугольной проекции Хеуорса, в то время как полуацетальный углеродный атом (C1) занимает крайнее правое положение. Затем рисуют соответствующую форму кресла с гетероциклическим атомом кислорода в верхней правой точке.

превращается в

Если надо изобразить α-моносахарид, гидроксильную группу при C1 рисуют в аксиальном положении; у β-формы OH-группа занимает экваториальное положение.

превращается в

α

превращается в

β

Наконец, смотрят, в каком положении — *цис* или *транс* — по отношению к гидроксильной группе при C1 находятся остальные заместители

в структуре Хеуорса, после чего пририсовывают их к форме кресла либо в аксиальное, либо в эквиториальное положение.

транс
транс
превращается в
цис

Поскольку молекулы циклопентанов почти плоские, структуры Хеуорса достаточно хорошо изображают фуранозные формы.

---

6. Нарисуйте каждую пиранозу, приведенную в задаче 5, в форме кресла.

МУТАРОТАЦИЯ. D-Глюкоза образует кристаллы с удельным вращением, равным +112°. Изменив условия кристаллизации, можно получить другую форму D-глюкозы с $[\alpha] = +19°$. При растворении в воде происходит медленное изменение оптического вращения обоих форм, пока оно не достигнет величины +53°. Этот процесс (и вообще любое изменение оптического вращения) называется **мутаротацией**.

Глюкоза с $[\alpha] = 112°$ является α-аномером, а глюкоза с $[\alpha] = 19°$—β-аномером. Мутаротация вызвана тем, что в растворе каждый из аномеров постепенно превращается в другой, так что в результате возникает равновесная смесь обоих аномеров (глюкоза с $[\alpha] = 53°$). Эта смесь содержит около 64% β-формы, 36% α-формы и следовые количества (0,02%) свободной карбонильной формы. Взаимопревращение аномеров и установление равновесия между ними осуществляются через альдегид с открытой цепью.

β-D-глюкопираноза $[\alpha] = +19°$ ⇄ альдогексоза с открытой цепью ⇄ α-D-глюкопираноза $[\alpha] = +112°$

Все сахара, содержащие полуацетальные или полукетальные связи, претерпевают в растворе аномеризацию, т. е. между двумя аномерными формами устанавливается равновесие в результате их взаимопревращения, проходящего через образование промежуточного альдегида или кетона.

---

7. а) Почему при установлении равновесия между α- и β-D-глюкопиранозой эти две формы не будут находиться в эквимолярном соотношении? б) Почему эти аномеры не будут обладать удельным вращением, одинаковым по величине, но и противоположным по знаку?

РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ АНОМЕРАМИ И ЭПИМЕРАМИ. Прежде чем перейти к изложению дальнейшего материала, мы хотели бы провести чет-

кую границу между двумя близкими терминами: **эпимер** и **аномер**. Если в соединении содержится n различных хиральных центров, оно может существовать в виде 2^n стереоизомеров. Те стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, будут, конечно, диастереомерами. Как аномерами, так и эпимерами называют пару стереоизомеров, содержащих несколько хиральных центров, но различающихся по конфигурации только при одном из этих центров. Таким образом, каждый из двух эпимеров или двух аномеров является диастереомером другого члена пары. *Чем же тогда эпимеры отличаются от аномеров*? Эпимерами называются два диастереомера, которые различаются по конфигурации при одном (и только при одном) из нескольких хиральных центров данного соединения. Аномеры должны отвечать тому же требованию, но, кроме того, атом углерода, отличающийся по конфигурации, должен быть аномерным. Аномерную пару можно, следовательно, рассматривать как частный случай эпимерной пары. Эти определения можно пояснить следующими примерами. Поскольку D-глюкозамин и D-галактозамин различаются по конфигурации при C4, они являются эпимерами. α-D-Глюкозамин и β-D-глюкозамин — тоже эпимеры, *но правильнее будет назвать их аномерами*, так как они различаются по конфигурации при аномерном атоме углерода C1.

---

8. Хотя D-идоза и D-талоза различаются по конфигурации только при одном атоме углерода, они не способны к взаимопревращению при растворении в воде, хотя и обнаруживают мутаротацию. Объясните это явление.

9. а) Хотя D-глюкозу относят к D-ряду из-за ее конфигурации при C5, обращение конфигурации при C5 не делает D-глюкозу L-глюкозой. Почему? б) Что произойдет при таком обращении конфигурации?

26.А.4. ГЛИКОЗИДЫ

При реакции простых полуацеталей или полукеталей со спиртами образуются соответственно ацетали или кетали (разд. 17.4). Альдозы и кетозы также дают ацетали и кетали.

$$\underset{\text{полуацеталь}}{\mathrm{H(OH)C{<}OR}} + \mathrm{R'OH} \underset{}{\overset{\mathrm{H^{\oplus}}}{\rightleftarrows}} \underset{\text{ацеталь}}{\mathrm{H(OR')C{<}OR}} + \mathrm{H_2O}$$

В химии углеводов подобные производные называются **гликозидами**.

[Структура: кольцо с O и аномерным атомом C, несущим H и OR] **гликозид в обобщенном виде, показан только аномерный атом углерода**

Циклические гликозиды, существующие в виде шестичленных колец, называются *пиранозидами*. Циклические гликозиды, кольцо которых содержит пять атомов, называются *фуранозидами*.

пиранозид в обобщенном виде

фуранозид в обобщенном виде

В природе широко распространены гликозиды глюкозы — *глюкозиды*. Ниже даны различные способы изображения одного и того же α-D-глюкопиранозида.

различные способы изображения одного и того же метил-α-D-глюкопиранозида

При синтезе гликозидов с помощью реакции моносахаридов со спиртами в присутствии кислоты получают обычно ацетали или кетали. Так называемый **агликон** (что означает «не содержащий сахара») присоединяется к C1 сахара через атом кислорода, поэтому более точно называть образующийся продукт O-гликозидом. Реакции получения гликозидов проводят, как правило, в очень мягких условиях, так что спирт не может превратиться в эфир, и в реакцию вступает только гидроксильная группа при C1.

D-глюкоза

метил-α-D-глюкопиранозид (образуется также β-аномер)

агликон заключен в прямоугольник

Гликозидная связь встречается во всех природных углеводах, и поэтому методы ее расщепления играют большую роль при анализе углеводов. Как и другие ацетали или кетали, гликозиды устойчивы в слабощелочных растворах, но легко гидролизуются кислотами. Механизм такого гидролиза представлен ниже.

гликозид в обобщенном виде

---

10. а) Предложите другой механизм кислотного гидролиза гликозидов, при котором сначала происходит протонирование гетероциклического атома кислорода. б) Имеется ли какое-нибудь существенное сходство между этим механизмом и механизмом, приведенным выше?

Несмотря на быстроту катализируемого кислотами гидролиза, предпочтение следует отдать *ферментативному гидролизу*. Дело в том, что ферменты не только быстро расщепляют гликозидные связи, но и обладают высокой селективностью. Так, например, *α-D-глюкозидаза* из дрожжей действует только на гликозидные связи при C1 α-аномера глюкозы. Напротив, *β-D-глюкозидаза*, которая содержится в эмульсине миндаля, специфична по отношению к β-глюкозидным связям.

Полуацетали легко расщепляются, давая карбонильные соединения и спирт.

$$>C(OR)(OH) \xrightarrow{H_2O} >C{=}O + ROH$$

Напротив, ацетали довольно устойчивы и не подвергаются спонтанному гидролизу.

$$>C(OR)_2 + H_2O \not\rightarrow >C{=}O + 2ROH$$

Гликозиды — это ацетали. Поэтому они не способны спонтанно превращаться в соответствующий моносахарид.

$$H_2O + \text{(циклич. ацеталь: O, H, OR)} \not\rightarrow \text{(OH, H, C=O)} + ROH$$

моносахарид

Для того чтобы между аномерными гликозидами спонтанно установилось равновесие, они должны быть способны образовать свободный моносахарид, так как именно он является промежуточным соединением при взаимопревращении α- и β-гликозидов. В противном случае спонтанное взаимопревращение аномерных гликозидов исключено. Следовательно, фуранозиды и пиранозиды не проявляют мутаротации.

$$\alpha\text{-метилглюкопиранозид} \not\rightleftharpoons \beta\text{-метилглюкопиранозид}$$

спонтанного взаимопревращения не происходит

НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫЕ АГЛИКОНЫ. Многие природные продукты содержат сахара, которые соединены гликозидными связями с интересными агликонами. К простым гликозидам, представляющим интерес с медицинской точки зрения, относятся *сердечные гликозиды*, которые содержат стероидный агликон и применяются для стимуляции сердечной деятельности. Из ядовитого растения наперстянки (*Digitalis purpurea*) можно экстрагировать смесь, известную под названием *дигиталиса*. Эта смесь богата гликозидами, глав-

ным агликоном которых является дигитоксигенин — полициклический спирт, используемый при лечении некоторых сердечных заболеваний.

дигитоксигенин

Помимо O-гликозидов, существуют и другие типы гликозидов, в которых агликон присоединен к сахару не через атом кислорода, а через какой-нибудь другой атом. Например, в N-гликозидах агликон связан с C1 через атом азота.

N-гликозиды в обобщенном виде

К наиболее важным N-гликозидам относятся *нуклеозиды*, состоящие из рибозы или дезоксирибозы и гетероциклического амина. Ниже приведена формула аденозина — нуклеозида, построенного из аденина и рибозы.

аденин

нуклеозид, построенный из рибозы и аденина

26.A.5. РЕАКЦИИ МОНОСАХАРИДОВ

Несмотря на то что моносахариды встречаются в основном в виде циклических полуацеталей и полукеталей, быстрое установление равновесия даже со следовыми количествами карбонилсодержащих соединений требует рассмотрения как циклических, так и ациклических структур большинства сахаров при обсуждении их реакций.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДО ГЛИЦИТОВ. Моносахариды восстанавливаются до полиоксиалканов $HOCH_2[CH(OH)]_nCH_2OH$. Этот продукт реакции

называют обычно **глицитом** или **альдитом.** Ниже в качестве примера показан синтез D-маннита из D-маннозы.

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ HO\text{—}C\text{—}H \\ | \\ HO\text{—}C\text{—}H \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{D-манноза} \end{array} \xrightarrow[H_2O]{NaBH_4} \begin{array}{c} CH_2OH \\ | \\ HO\text{—}C\text{—}H \\ | \\ HO\text{—}C\text{—}H \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{D-маннит} \end{array}$$

Восстановление боргидридом натрия имеет то преимущество, что и этот реагент, и исходный моносахарид растворимы в воде; следовательно, восстановление можно проводить в водном растворе.

Хотя маннит можно синтезировать, он широко распространен в природе и содержится в водорослях, оливках, луке и эксудате ясеня (*Fraxinus ornus*).

Под действием боргидрида натрия D-глюкоза восстанавливается в глицит, который в данном случае называется **глюцитом** или **сорбитом**.

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ HO\text{—}C\text{—}H \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{D-глюкоза} \end{array} \xrightarrow[H_2O]{NaBH_4} \begin{array}{c} CH_2OH \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ HO\text{—}C\text{—}H \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ H\text{—}C\text{—}OH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{D-глюцит} \\ (\textit{сорбит}) \end{array}$$

---

11. а) При восстановлении D-фруктозы боргидридом натрия образуются и D-маннит, и D-глюцит. Почему? б) Почему эти два продукта возникают не в одинаковых количествах? (D-Маннит образуется в избытке.)

12. Укажите структурные формулы глицитов, которые получают каталитическим восстановлением следующих соединений:

а) D-гулоза в) L-фруктоза
б) L-гулоза г) L-глюкоза

13. Объясните, как при помощи боргидрида натрия и поляриметрического анализа продуктов восстановления можно отличить D-(—)-эритрозу от D-(—)-треозы.

ОКИСЛЕНИЕ ДО ГЛИКАРОВЫХ КИСЛОТ. В простых сахарах содержится большое число функциональных групп, которые могут быть окислены разнообразными агентами. Азотная кислота окисляет альдозы и кетозы до дикарбоновых кислот — **гликаровых** (или **сахарных**) **кислот.**

$$\begin{array}{c} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ C{=}O \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} \xrightarrow[\text{нагревание}]{HNO_3} \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ CHOH \\ | \\ C{=}O \\ | \\ CHOH \\ | \\ CO_2H \end{array}$$

Так, из D-глюкозы образуется при этом D-глюкаровая кислота.

$$
\begin{array}{c}
CHO \\
H-C-OH \\
HO-C-H \\
H-C-OH \\
H-C-OH \\
CH_2OH
\end{array}
\xrightarrow[\text{нагревание}]{HNO_3}
\begin{array}{c}
CO_2H \\
H-C-OH \\
HO-C-H \\
H-C-OH \\
H-C-OH \\
CO_2H
\end{array}
$$

D-глюкоза D-глюкаровая кислота

В результате подобной реакции происходит окисление первичных гидроксильных групп и альдегидных групп моносахарида.

---

14. Неизвестная D-альдогексоза реагирует с горячей водной азотной кислотой, давая дикарбоновую кислоту. Хотя исходная гексоза была оптически активной, возникшая гликаровая кислота не обладает оптической активностью. Пользуясь рис. 26А-1, скажите, каким моносахаридом может быть неизвестный сахар.

15. Ниже изображен дилактон, полученный из D-гликаровой кислоты. (Лактоны образуются в результате реакции гидроксильной и карбоксильной групп внутри одной и той же молекулы, приводящей к возникновению сложноэфирной связи.)

Мог ли быть исходный моносахарид, из которого синтезирована D-гликаровая кислота, D-глюкозой? Объясните ваш ответ.

ОКИСЛЕНИЕ ДО ГЛИКОНОВЫХ КИСЛОТ. Если взять более мягкий, чем азотная кислота, окисляющий агент, окисление функциональных групп будет более избирательным. Бромная вода (Br_2/H_2O), например, окисляет только альдегидные группы альдоз до карбоксильных групп. Возникающие монокарбоновые кислоты называются **гликоновыми или альдоновыми**. Нередко реакцию проводят в присутствии небольших количеств основания.

$$
\begin{array}{c}
CHO \\
(CHOH)_n \\
CH_2OH
\end{array}
\xrightarrow[SrCO_3]{Br_2/H_2O}
\begin{array}{c}
CO_2H \\
(CHOH)_n \\
CH_2OH
\end{array}
$$

образование гликоновой кислоты

Под действием бромной воды D-глюкоза окисляется до D-глюконовой кислоты, выход которой может превышать 75%.

$$
\begin{array}{c}
CHO \\
H-OH \\
HO-H \\
H-OH \\
H-OH \\
CH_2OH
\end{array}
\xrightarrow[H_2O]{Br_2}
\begin{array}{c}
CO_2H \\
H-OH \\
HO-H \\
H-OH \\
H-OH \\
CH_2OH
\end{array}
$$

D-глюкоза D-глюконовая кислота

На самом деле при окислении образуется не сама гликоновая кислота, а соответствующий ей лактон. Следовательно, окислению подвергается не карбонильное, а полуацетальное соединение. Роль основания сводится к образованию алкоксид-аниона, атакующего бром. Затем происходит отщепление бромистого водорода по механизму E2. Ниже приведен пример подобных реакций.

β-D-глюкопираноза

D-глюконолактон

α-D-Глюкопираноза окисляется медленнее β-аномера из-за неблагоприятных аксиальных взаимодействий в том конформере α-аномера, который необходим для протекания *транс*-элиминирования. В конформере β-аномера, который требуется для того, чтобы шла эта реакция, подобные взаимодействия не наблюдаются. Следовательно, β-аномер нуждается в меньшей энергии активации для *транс*-элиминирования, чем α-аномер.

конформер α-аномера в E2-реакции

конформер β-аномера в E2-реакции

Реактивы Бенедикта, Фелинга (фелингова жидкость) **и Толленса** окисляют альдозы до гликоновых кислот. Каждый из этих реактивов содержит катион металла, который восстанавливается альдозами (отсюда и *название этих сахаров — восстанавливающие сахара*).

Реактив Толленса готовят, смешивая растворы едкого натра и нитрата серебра, в результате чего выпадает осадок оксида серебра.

$$2Ag^{\oplus} + 2OH^{\ominus} \longrightarrow Ag_2O + H_2O$$

При осторожном добавлении водного раствора аммиака осадок растворяется и образуется ион $Ag(NH_3)_2^{\oplus}$ (в осадок не выпадает). Этот раствор и есть реактив Толленса.

Добавление альдозы к реактиву Толленса осаждает металлическое серебро, нередко в виде зеркального покрытия на стенках пробирки (откуда и название — реакция «серебряного зеркала»). В качестве примера ниже показано окисление D-глюкозы до D-глюконовой кислоты.

$$Ag(NH_3)_2^{\oplus} + \text{D-глюкоза} \longrightarrow \text{D-глюконовая кислота} + Ag\downarrow$$

Фруктоза тоже дает положительную реакцию с реактивом Толленса, хотя в ней нет альдегидной группы. Дело в том, что между глюкозой, маннозой и фруктозой существует равновесие, катализируемое основаниями. Это равновесие включает ендиол (—C(OH)=C(OH)—) в качестве промежуточного продукта и известно под названием перегруппировки Лобри де Брюйна — ван Экенштейна.

D-фруктоза		промежуточный ендиол		D-глюкоза и D-манноза
CH_2OH–C(=O)–(HO–C–H)–(H–C–OH)–(H–C–OH)–CH_2OH	⇌	CHOH=C(OH)–(HO–C–H)–(H–C–OH)–(H–C–OH)–CH_2OH	⇌	CHO–CHOH–(HO–C–H)–(H–C–OH)–(H–C–OH)–CH_2OH

Таким образом, с реактивом Толленса на самом деле реагирует не фруктоза, а образовавшиеся из нее под действием щелочи манноза и глюкоза.

---

16. Сколько ендиолов можно получить непосредственно из глюкозы? Объясните ваш ответ.

Реактив Фелинга готовят, смешивая слабокислый раствор сульфата меди со щелочным раствором виннокислого калия-натрия (соль Рошеля). При нагревании раствора в присутствии альдегида (например, альдозы) выпадает красный осадок Cu_2O.

Такой же осадок выпадает в присутствии альдозы при использовании **реактива Бенедикта**, принцип действия которого, как и реактива Фелинга, основан на восстановлении двухвалентной меди до одновалентной и осаждении Cu_2O. Единственное различие между этими реактивами заключается в том, что в растворе Бенедикта двухвалентная медь стабилизирована в щелочном растворе цитрат-ионом.

$$\text{альдоза} + \underset{\text{синий раствор}}{2Cu^{2\oplus}} + 4OH^{\ominus} \longrightarrow \text{гликоновая кислота} + \underset{\text{красный осадок}}{Cu_2O\downarrow} + 2H_2O$$

---

17. Фруктоза дает положительную реакцию с растворами Фелинга и Бенедикта. Почему?

Сахара в форме гликозидов не содержат свободной альдегидной группы и, следовательно, не реагируют с мягкими окисляющими агентами.

ОКИСЛЕНИЕ ДО ГЛИКУРОНОВЫХ КИСЛОТ. Гликуроновые (уроновые) кислоты — это соединения, в которых концевая первичная гидроксильная группа моносахарида окислена до карбоксильной, в то время как карбонильная группа не претерпела никаких изменений. Их довольно трудно синтезировать в лаборатории, хотя они распространены в природных условиях, особенно D-глюкуроновая кислота, возникающая in vivo при ферментативном окислении сложной молекулы *уридиндифосфат-α-D-глюкозы* (УДФ-глюкозы). Важная биологическая роль D-глюкуроновой кислоты

состоит в том, что многие токсические вещества выделяются с мочой в виде производных этой кислоты — *глюкуронидов*.

УДФ-глюкоза

D-глюкоза — уридин — УДФ

α-D-глюкуроновая кислота (написана в виде полуацеталя)

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДЕГРАДАЦИЯ САХАРОВ. Окисление диолов периодат-ионом $IO_4^{\ominus}$ было уже рассмотрено в разд. 11.10. Эта реакция, которая часто используется при анализе углеводов, приведена ниже.

$$\begin{matrix} -C-OH \\ -C-OH \end{matrix} + IO_4^{\ominus} \xrightarrow{-H_2O} \left[\begin{matrix} -C-O \\ -C-O \end{matrix} \!\!>\! I(O)O^{\ominus} \right] \longrightarrow \begin{matrix} -C{=}O \\ -C{=}O \end{matrix} + IO_3^{\ominus}$$

$$\begin{matrix} -C-OH \\ -C-NH_2 \end{matrix} \xrightarrow{IO_4^{\ominus}} \begin{matrix} -C{=}O \\ -C{=}O \end{matrix} + NH_3$$

$$\begin{matrix} -C{=}O \\ -C-OH \end{matrix} \xrightarrow{IO_4^{\ominus}} \begin{matrix} -CO_2H \\ -C{=}O \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} CO_2H \\ -C-OH \end{matrix} \xrightarrow{IO_4^{\ominus}} \begin{matrix} CO_2 \\ -C{=}O \end{matrix}$$

При окислении глюкозы метапериодатом натрия, например, образуется 5 молей муравьиной кислоты и 1 моль формальдегида. Какой из углеродных атомов глюкозы переходит в формальдегид?

$$\text{D-глюкоза} + 5IO_4^{\ominus} \rightarrow CH_2O + 5HCO_2H + 5IO_3^{\ominus}$$

D-глюкоза

---

18. В результате периодатного окисления метил-β-D-глюкопиранозида образуются два продукта. а) Назовите их. б) Сколько хиральных центров содержится в комплексе этих продуктов? в) Будет ли комплекс этих продуктов оптически активным? Почему?

ОБРАЗОВАНИЕ ОЗАЗОНОВ. В результате реакции α-оксикарбонильных соединений с избытком фенилгидразина образуются *бис*-фенилгидразоны, более известные под названием **озазонов**. Вероятный механизм образования озазонов представлен на рис. 26А-4.

$$\underset{\text{гидразон}}{\mathrm{HC(=NNH{-}C_6H_5){-}CHOH{-}R}} \underset{\leftarrow}{\overset{А}{\rightarrow}} \mathrm{HC(NHNHC_6H_5){=}C(OH){-}R} \underset{\leftarrow}{\overset{Б}{\rightarrow}} \mathrm{CH_2NH{-}NHC_6H_5{-}C(=O){-}R}$$

$$\mathrm{H{-}CH{-}NH{-}NHC_6H_5{-}C(=O){-}R} \xrightarrow[В]{H_2NNHC_6H_5} \mathrm{H{-}CH{-}NH{-}NHC_6H_5{-}C(=NNHC_6H_5){-}R}$$

$$\mathrm{C_6H_5NHN{:}H} \quad \mathrm{H{-}CH{-}NH{-}NHC_6H_5{-}C(=NNHC_6H_5){-}R} \xrightarrow{Г} \mathrm{HC(=NH){-}C(=NNHC_6H_5){-}R} \xrightarrow[Д]{C_6H_5NHNH_2} \underset{\text{озазон}}{\mathrm{HC(=NNHC_6H_5){-}C(=NNHC_6H_5){-}R}} + NH_3$$

Рис. 26А-4. Превращение гидразона моносахарида в его озазон.

Механизм образования гидразонов дан в разд. 17.5. Стадия Г — элиминирование, стадия Д — присоединение — отщепление. Нарисуйте детальный механизм стадии Д.

$$\mathrm{CHO{-}CHOH{-}CHOH{-}CH_2OH} + 3C_6H_5NHNH_2 \rightarrow \underset{\text{озазон}}{\mathrm{HC{=}N{-}NHC_6H_5{-}C{=}N{-}NHC_6H_5{-}CHOH{-}CH_2OH}} + \left\{\begin{matrix} C_6H_5NH_2 \\ NH_3 \\ H_2O \end{matrix}\right\}$$

Вследствие того что после образования озазона атом C2 перестает быть хиральным, разные моносахариды могут дать один и тот же озазон.

$$\left.\begin{matrix} \mathrm{CHO{-}(H{-}C{-}OH){-}(HO{-}C{-}H){-}CH_2OH} \\ \mathrm{CHO{-}(HO{-}C{-}H){-}(HO{-}C{-}H){-}CH_2OH} \end{matrix}\right\} \xrightarrow{C_6H_5NHNH_2} \mathrm{CH{=}N{-}NHC_6H_5{-}C{=}N{-}NHC_6H_5{-}(HO{-}C{-}H){-}CH_2OH}$$

19. Назовите два моносахарида, которые дают тот же озазон, что и L-манноза.

20. При реакции озазонов с 2 молями бензальдегида в присутствии кислоты образуются 2 моля фенилгидразона бензальдегида и 1 моль α-кетоальдегида. Например, D-глюкоза дает с озоном α-кетоальдегид $C_6H_{10}O_6$. Напишите структурную формулу этого соединения.

21. Реакция бензоина ($C_6H_5CHOHCOC_6H_5$) с избытком фенилгидразина в присутствии кислоты дает озазон. Напишите его структурную формулу и механизм образования.

22. Что общего между механизмами образования озазонов (рис. 26А-4) и перегруппировки Лобри де Брюйна — ван Экенштейна (стр. 437)?

ОБРАЗОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ. Гидроксильные группы сахаров легко этерифицируются. Наиболее распространенную реакцию этерификации — ацетилирование — проводят обычно с уксусным ангидридом и кислотными (например, серная кислота или хлорид цинка) либо основными (например, ацетат натрия) катализаторами. Гексозы в соответствии с их циклической структурой дают *циклические* пентаацетаты. Поскольку их кольца не могут размыкаться, освобождая карбонильную группу, α- и β-формы этих ацетатов не способны к спонтанному взаимопревращению.

Соотношение между пентаацетатами α- и β-глюкозы, возникающими при ацетилировании, можно контролировать, меняя экспериментальные условия.

Рис. 26А-5. Реакция глюкозы с уксусным ангидридом.

Условные обозначения: А — α-D-глюкопираноза; Б — β-D-глюкопираноза; В — пента-О-ацетил-α-D-глюкопираноза; Г — пента-О-ацетил-β-D-глюкопираноза; Ас — CH_3CO.

При температуре выше комнатной происходит взаимопревращение α- и β-ацетатов под действием кислот, в результате чего образуется смесь α- (90%) и β-форм (10%). При температуре ниже 0 °С и в присутствии основного катализатора скорость ацетилирования во много раз превышает скорость, с которой устанавливается равновесие между ацетатными аномерами. Поскольку экваториальная гидроксильная группа обладает более высокой реакционной способностью, чем аксиальная, ацетилирование, катализируемое основаниями, дает преимущественно β-аномер. Описанные взаимопревращения представлены на рис. 26А-5.

Как и следовало ожидать, ацетаты сахаров легко гидролизуются основаниями. Однако ацетильные группы нередко снимают при помощи переэтерификации, как это показано ниже.

$$\begin{array}{l} \text{CHOAc} \\ | \\ \text{CHOAc} \\ | \\ \text{CHOAc} \\ | \\ \text{CHOAc} \\ | \\ \text{CH—O} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OAc} \end{array} + C_2H_5OH\text{(избыток)} \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} \begin{array}{l} \text{CHOH} \\ | \\ \text{CHOH} \\ | \\ \text{CHOH} \\ | \\ \text{CHOH} \\ | \\ \text{CH—O} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} + 5C_2H_5\text{—O—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

$$Ac \equiv \text{—}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{—}CH_3$$

Замещенные циклогексаны, как правило, более устойчивы, если их заместители находятся в экваториальном положении, а не в аксиальном. То же самое можно сказать о пиранозной форме сахаров, и, как мы уже упоминали выше, именно поэтому β-D-глюкоза является самым распространенным моносахаридом в природе. Однако, когда мы рассматривали образование пентаацетатов глюкозы (рис. 26А-5), нам встретилось интересное исключение: эта реакция отдает предпочтение аксиальной (α) геометрии при аномерном углеродном атоме C1. Это исключение служит примером так называемого *аномерного эффекта*, т. е. предпочтительной аксиальной геометрии при C1 вследствие того, что диполярное отталкивание между гетероциклическим атомом кислорода и заместителем при C1 приводит к дестабилизации метокси-, ацетокси- и некоторых других заместителей в экваториальной геометрии.

ОБРАЗОВАНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ. Рассмотрим теперь простые эфиры сахаров. Метанол в присутствии кислоты метилирует только полуацетальную или полукетальную гидроксильную группу (разд. 17.4). Этерификация остальных гидроксильных групп идет лишь в условиях, характерных, например, для синтеза простых эфиров по Вильямсону.

Кислоты гидролизуют ацетали и кетали, но не простые эфиры. Поэтому при помощи ряда простых реакций можно установить расположение карбонильной группы в данном углеводе и выяснить, какая именно гидроксильная группа принимала участие в образовании полуацеталя. Вот эти реакции: 1) метилирование, катализируемое кислотами, 2) этерификация по Вильямсону и 3) гидролиз гликозида. В случае глюкозы образуется 2, 3, 4,6-тетра-O-

метил-D-глюкоза, которая при энергичном окислении азотной кислотой превращается сначала в кетокислоту, а затем в триметоксиглутаровую и диметоксиянтарную кислоты. Эти кислоты могли бы возникнуть лишь при условии, что кетогруппа кетокислоты находилась при C5. Следовательно, и свободная гидроксильная группа метилированной глюкозы должна была стоять при C5, т. е. кольцо было пиранозным, а не фуранозным.

$\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ 2,3,4,6-тетра-*O*-метил-D-глюкоза $\xrightarrow{HNO_3}$ кетокислота

HNO_3, нагревание: расщепление связи C5—C6; расщепление связи C4—C5

26.A.6. СИНТЕЗ И ДЕГРАДАЦИЯ МОНОСАХАРИДОВ

СИНТЕЗ ПО МЕТОДУ КИЛИАНИ — ФИШЕРА. Этот синтез применяется для увеличения длины углеродной цепи альдозы на один атом углерода,

D-арабиноза $\xrightarrow{HCN}$ … $\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ … → лактон $\xrightarrow{Na \cdot Hg \text{ или } NaBH_4}$ D-глюкоза

… → … → лактон $\xrightarrow{Na \cdot Hg \text{ или } NaBH_4}$ D-манноза

Рис. 26А-6. Синтез D-глюкозы и D-маннозы по Килиани—Фишеру.

Хотя восстановление лактона принято было проводить при помощи амальгамы натрия, с этой же целью можно использовать боргидрид натрия (водный раствор, pH ~ 3).

в результате чего возникают две диастереомерные альдозы. Уже на первой стадии синтеза образуются изомерные циангидрины, дающие после гидролиза и дегидратации лактоны, которые восстанавливаются до альдоз, содержащих на один атом углерода больше, чем исходный моносахарид. Получение D-глюкозы и D-маннозы из альдопентозы показано на рис. 26А-6. Смесь диастереомерных продуктов можно разделять на разных стадиях синтеза, но лучше всего это сделать *перед* окончательным восстановлением, так как разделение двух образующихся сахаров бывает сопряжено с некоторыми трудностями.

Эти же реакции можно проводить в обратной последовательности, если требуется укоротить углеродную цепь моносахарида на один атом. Эта ретрореакция Килиани — Фишера начинается с превращения альдозы в оксим при помощи реакции с гидроксиламином. Под действием уксусного ангидрида происходит дегидратация оксима до нитрила. Эта реакция сопровождается ацетилированием свободных гидроксильных групп сахара. Переэтерификация ацетилированного продукта дает циангидрин моносахарида, который в результате отщепления цианистого водорода превращается в альдозу, содержащую на один атом углерода меньше, чем исходный сахар (рис. 26А-7).

```
    CHO                     CH=NOH                CN
     |                       |                    |
  H—C—OH                  H—C—OH              H—C—OAc
     |          H2NOH        |        Ac2O        |
 HO—C—H       ------->   HO—C—H      ----->  AcO—C—H
     |                       |                    |
  H—C—OH                  H—C—OH              H—C—OAc  ——┐
     |                       |                    |       |  NaOCH3
  H—C—OH                  H—C—OH              H—C—OAc    |  CH3OH
     |                       |                    |       |
    CH2OH                   CH2OH                CH2OAc   ↓
 D-глюкоза
                                                          CN
                              CHO                         |
                               |                      H—C—OH
                           HO—C—H        -HCN            |
                               |       <-------      HO—C—H
                            H—C—OH                       |
                               |                      H—C—OH
                            H—C—OH                       |
                               |                      H—C—OH
                              CH2OH                       |
                          D-арабиноза                   CH2OH
```

Рис. 26А-7. Превращение D-глюкозы в D-арабинозу при помощи ретрореакции Килиани — Фишера.

В данном случае получают только один конечный продукт, так как новые хиральные центры в реакциях не образуются. Если для синтеза по Килиани — Фишеру берут цианистый водород в избытке, чтобы обеспечить высокий выход циангидрина, для успешного протекания обратной последовательности реакции (так называемая деградация по Волю) надо непрерывно удалять образующийся цианистый водород.

ДЕГРАДАЦИЯ ПО РУФФУ. Деградация альдоз по Руффу представляет собой свободнорадикальное декарбоксилирование соли гликоновой кислоты, в результате которого углеродная цепь альдозы укорачивается на один атом. Декарбоксилирование проводят смесью пероксида водорода и трехвалентного железа (так называемый реактив Фентона). К сожалению, выход продукта

составляет всего около 30—40% Деградация глюкозы по Руффу показана на рис. 26А-8.

CHO		CO_2H		$CO_2^{\ominus}$		
H—C—OH		H—C—OH		H—C—OH		CHO
HO—C—H	$\xrightarrow[H_2O]{Br_2}$	HO—C—H	$\xrightarrow{CaCO_3}$	HO—C—H	$\xrightarrow[-CO_2]{H_2O_2/Fe(III)}$	HO—C—H
H—C—OH		H—C—OH		H—C—OH		H—C—OH
H—C—OH		H—C—OH		H—C—OH		H—C—OH
CH_2OH		CH_2OH		CH_2OH		CH_2OH
D-глюкоза		D-глюконовая кислота				D-арабиноза

Рис. 26А-8. Превращение D-глюкозы в D-арабинозу при помощи деградации по Руффу.

---

23. На рис. 26А-8 изображено превращение D-глюкозы в D-арабинозу. а) Из какой еще альдозы можно также получить D-арабинозу? б) Что образуется в результате деградации D-арабинозы по Руффу? в) А в результате деградации L-арабинозы?

24. Напишите реакции превращения D-глюкозы в каждое из перечисленных ниже соединений.

а) D-манноза
б) D-арабиноза
в) метил-β-D-глюкопиранозид
г) гексан
д) (R,S)-винная кислота
е) пентаацетат α-D-глюкозы (пента-O-ацетил-α-D-глюкоза)

26.А.7. ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СТРУКТУРЫ D-(+)-ГЛЮКОЗЫ*

Почти сто лет назад (в 1888 г.) Эмиль Фишер начал свою блестящую работу, которая привела к установлению стереохимии (+)-глюкозы. А ведь он не располагал тогда оборудованием, без которого сейчас немыслима любая химическая лаборатория. Самым сложным прибором в то время был, пожалуй, поляриметр.

Фишер понимал, что он не сможет различить энантиомеры моносахаридов. Поскольку он знал, что (+)-глюкоза является альдогексозой, он ограничил круг своих исследований восемью энантиомерами, относящимися к D-ряду (рис. 26А-1). Ниже мы в упрощенном виде перечислим стадии, которые в конечном итоге позволили установить конфигурацию (+)-глюкозы.

1. (+)-*Глюкоза окисляется до оптически активной альдаровой кислоты под действием азотной кислоты.* Следовательно, продукт реакции — глюкаровая кислота — не может обладать плоскостью симметрии. В противном случае она была бы ахиральной, но не оптически активной. Итак, структуры,

---

* Здесь везде приведена правильная абсолютная конфигурация сахаров по Фишеру, но для ясности показаны хиральные атомы углерода.

известные сейчас под названиями аллозы и галактозы, должны быть отброшены. Обе они привели бы к образованию *мезо*-альдаровых кислот.

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OH \end{array} \xrightarrow[H_2O]{HNO_3} \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CO_2H \end{array}$$

↑ это не может быть глюкозой ↑ *мезо*-дикарбоновая кислота ↓

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OH \end{array} \xrightarrow[H_2O]{HNO_3} \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CO_2H \end{array}$$

2. *В результате деградации (+)-глюкозы возникает (—)-арабиноза. Хотя структура (—)-арабинозы не известна, установлено, что она окисляется до оптически активной альдаровой кислоты под действием азотной кислоты.*

Следовательно, (—)-арбиноза не может обладать структурами, которые мы в настоящее время приписываем рибозе или ксилозе, так как их окисление дало бы *мезо*-дикарбоновую кислоту.

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OH \end{array} \xrightarrow[H_2O]{HNO_3} \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CO_2H \end{array}$$

↑ это не может быть арабинозой ↑ *мезо*-дикарбоновая кислота ↓

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OH \end{array} \xrightarrow[H_2O]{HNO_3} \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CO_2H \end{array}$$

Поскольку (—)-арабиноза не может обладать ни одной из двух приведенных выше структур, ей следует приписать первую или вторую из двух струк-

тур, показанных ниже, так как они представляют собой две альдопентозы, которые могут дать оптически активную альдаровую кислоту.

```
   CHO          CHO
    |            |
HO—C—H       HO—C—H
    |            |
 H—C—OH      HO—C—H
    |            |
 H—C—OH       H—C—OH
    |            |
  CH2OH        CH2OH
```

на этой стадии Фишер знал, что (—)-арабинозе присуща одна из этих двух структур

Итак, (+)-глюкоза дает при деградации (—)-арабинозу, которая должна обладать одной из двух воможных структур. Следовательно, глюкозе надо приписать одну из четырех представленных ниже структур.

```
                                 1               2
   CHO                          CHO             CHO
    |                            |               |
HO—C—H                       H—C—OH         HO—C—H
    |         деградация         |               |
 H—C—OH     <~~~~~~~~~~~~    HO—C—H      и   HO—C—H
    |                            |               |
 H—C—OH                       H—C—OH          H—C—OH
    |                            |               |
  CH2OH                       H—C—OH          H—C—OH
                                 |               |
                               CH2OH           CH2OH
```

если это (—)-арабиноза, то одно из этих соединений—(+)-глюкоза

```
   CHO                          CHO             CHO
    |                            |               |
HO—C—H                       H—C—OH         HO—C—H
    |         деградация         |               |
HO—C—H      <~~~~~~~~~~~~    HO—C—H      и   HO—C—H
    |                            |               |
 H—C—OH                      HO—C—H          HO—C—H
    |                            |               |
  CH2OH                       H—C—OH          H—C—OH
                                 |               |
                               CH2OH           CH2OH
                                 3               4
```

если это (—)-арабиноза, то одно из этих соединений—(+)-глюкоза

Однако структура 3 (см. выше) даст в результате окисления оптически неактивную альдаровую кислоту. Продуктом же окисления глюкозы служит оптически *активная* альдаровая кислота. Итак, остается сделать выбор между структурами 1, 2 и 4.

3. *Если проводить синтез по Килиани — Фишеру, исходя из (—)-арабинозы, получатся две альдогексозы: (+)-глюкоза и (+)-манноза. Их окисление под действием азотной кислоты дает оптически активные альдаровые кислоты.*

Если (—)-арабинозе принадлежит конфигурация, показанная ниже, она даст две альдогексозы. Однако окисление одной из них (5) приведет к возникновению оптически неактивной альдаровой кислоты. Следовательно, (—)-арабиноза не может иметь эту структуру.

```
   CHO                             CHO             CHO
    |                               |               |
HO—C—H          синтез по        H—C—OH         HO—C—H
    |         Килиани-Фишеру        |               |
HO—C—H        ~~~~~~~~~~~~>     HO—C—H      и   HO—C—H
    |                               |               |
 H—C—OH                         HO—C—H          HO—C—H
    |                               |               |
  CH2OH                          H—C—OH          H—C—OH
                                    |               |
                                  CH2OH           CH2OH
                                    5               6
```

если бы это была (—)-арабиноза, она дала бы эти две альдогексозы

Так как мы уже показали, что (—)-арабиноза может обладать одной из двух альтернативных структур, остается отдать предпочтение структуре, приведенной ниже.

```
     CHO
      |
 HO—C—H
      |
  H—C—OH      правильная структура
      |       (—)-арабинозы
  H—C—OH
      |
     CH2OH
```

Ввиду того что структура (—)-арабинозы уже выяснена, (+)-глюкоза должна иметь одну из показанных ниже структур, а (+)-манноза — другую.

```
     CHO            CHO
      |              |
  H—C—OH        HO—C—H
      |              |
 HO—C—H         HO—C—H        одна из этих структур
      |              |        относится к (+)-глюкозе,
  H—C—OH         H—C—OH       а другая—к (+)-маннозе
      |              |
  H—C—OH         H—C—OH
      |              |
     CH2OH          CH2OH
```

Итак, правильное решение надо принять на этой стадии. Как же это сделать?

Обратившись к структурам альдогексоз (рис. 26А-1), мы увидим, что L-гулоза дает те же кислоты, что и (+)-глюкоза, если *у глюкозы будет структура, приведенная ниже.*

```
     CHO                  CO2H           CO2H                 CHO
      |                    |              |                    |
  H—C—OH               H—C—OH        HO—C—H              HO—C—H
      |        HNO3        |              |        HNO3        |
 HO—C—H       ———>    HO—C—H        HO—C—H       <———   HO—C—H
      |        H2O         |              |        H2O         |
  H—C—OH               H—C—OH         H—C—OH              H—C—OH
      |                    |              |                    |
  H—C—OH               H—C—OH        HO—C—H              HO—C—H
      |                    |              |                    |
     CH2OH                CO2H           CO2H                 CH2OH
                          \_____________________/
(+)-глюкоза (?)          идентичные структуры            L-гулоза
```

4. *Фишер синтезировал L-(+)-гулозу, Она дала при окислении ту же альдаровую кислоту, что и (+)-глюкоза.*

Тем самым Фишер доказал относительную конфигурацию всех хиральных центров в (+)-глюкозе. Попутно он установил структуру (+)-маннозы.

Фишер разработал также синтез L-(+)-гулозы (здесь он не приведен). Это соединение было неизвестно до того, как Фишер начал свои исследования. Не удивительно поэтому, что за свои блестящие работы Фишер был удостоен в 1902 г. Нобелевской премии по химии.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Агликон. Остаток несахарной природы, связанный с аномерным атомом углерода ацетальной или кетальной формы сахара через атом кислорода, азота, углерода и др.

Альдаровая кислота. Дикарбоновая кислота, получаемая из моносахарида. Карбоксильные группы находятся на противоположных концах углеродного скелета. Эти

кислоты называют также *сахарными* или *гликаровыми*. В качестве примера ниже приведена слизевая кислота, которая образуется из галактозы.

CO_2H
H—C—OH
HO—C—H
HO—C—H
H—C—OH
CO_2H

слизевая кислота

Альдоза. Моносахарид, содержащий альдегидную группу, например глюкоза.

Альдоновая кислота. Монокарбоновая кислота, возникающая при окислении альдегидной группы альдозы. Поскольку обычный окислительный агент (Br_2/H_2O) не действует на кетоны, образование альдоновых кислот может быть использовано для распознавания альдоз и кетоз. Альдоновые кислоты известны также под названием гликоновых кислот. Примером может служить D-манноновая кислота, получаемая при окислении D-маннозы.

CO_2H
HO—C—H
HO—C—H
H—C—OH
H—C—OH
CH_2OH

D-манноновая кислота

Аминосахар. Сахар, в котором аминогруппа замещает гидроксильную группу.

Аномерный атом углерода. Атом углерода в углеводном кольце, который был карбонильным углеродным атомом в сахаре с незамкнутой цепью.

Аномерный эффект. Необычное конформационное и химическое поведение сахаров с метокси-, ацетокси- и другими аналогичными группами в качестве агликонов. Например, в пиранозных формах метоксигруппы при C1 стремятся занять аксиальное, а не экваториальное положение. Данный эффект вызван отталкиванием между гетероциклическим кислородным атомом и атомом кислорода агликона.

O, H, OCH_3 ⇆ H, O, OCH_3

Аномеры. Стереоизомеры, различающиеся по конфигурации только при аномерном атоме углерода. Их обычно называют α- или β-аномерами в зависимости от относительных конфигураций при аномерном атоме углерода и атоме углерода, определяющем принадлежность сахара к D- или L-ряду. Аномерные атомы углерода содержатся только в циклических сахарах, обладающих полуацетальными или полукетальными связями. Взаимопревращение α- и β-аномеров называется *аномеризацией*.

Гликаровая кислота. См. Альдаровая кислота.

Гликозид. Ацеталь или кеталь сахара. Гликозиды встречаются в виде α- и β-изомеров. Ацетали глюкозы принято называть глюкозидами. Гликозиды существуют в виде фуранозидов или пиранозидов.

Гликоновая кислота. См. Альдоновая кислота.

Глюкоза. Более распространенное название декстрозы.

Глюкозид. Ацеталь глюкозы. Глюкозиды существуют в форме α- и β-изомеров.

Глицит. Полиоксиалкан с общей формулой $HOCH_2(CHOH)_nCH_2OH$.

Деградация по Волю. Реакцию, при помощи которой молекулу альдозы укорачивают на один углеродный атом, превращая ее в другую альдозу, можно рассматривать

как реакцию, обратную синтезу по Килиани — Фишеру. В качестве примера ниже показано превращение D-рибозы в D-эритрозу.

$$\begin{array}{c} CHO \\ H-C-OH \\ H-C-OH \\ H-C-OH \\ CH_2OH \\ \text{D-рибоза} \end{array} \xrightarrow{H_2NOH} \xrightarrow{(CH_3CO)_2O} \xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3} \begin{array}{c} CHO \\ H-C-OH \\ H-C-OH \\ CH_2OH \\ \text{D-эритроза} \end{array}$$

Деградация по Руффу. Метод, при помощи которого длину углеродной цепи уменьшают на один атом. Применяется для альдоз (рис. 26А-8).

Дезоксисахар. Сахар, в котором гидроксильная группа замещена атомом водорода. Как правило, дезоксисахара можно обнаружить по присутствию в них метиленовой или метильной группы.

Декстроза. Синоним глюкозы.

Кетоза. Сахар, содержащий карбонильную кетогруппу, например, фруктоза. Все моносахариды подразделяются на кетозы и альдозы.

Моносахарид. «Простой» сахар. Полиоксиальдегид или полиоксикетон либо их производные.

Мутаротация. Изменение оптической активности раствора сахара. Мутаротация продолжается до установления равновесия в данных условиях. Как правило, мутаротация не приводит к исчезновению оптической активности в случае эпимеров или аномеров (в отличие от рацемизации).

Озазон. Соединение, содержащее приведенную ниже функциональную группу. Сведения об озазонах можно найти на рис. 26А-4 и в задачах 20 и 21.

$$\begin{array}{l} \diagdown C=N-NHC_6H_5 \\ \quad | \\ \diagup C=N-NHC_6H_5 \end{array}$$

Пиранозид. Ацеталь или кеталь, полученный из сахара в пиранозной форме.

Пиранозная форма. Циклическая форма сахара, в которой кольцом служит тетрагидропиран (оксациклогексан) — шестичленный гетероцикл.

Полисахарид. Полимер, построенный из полисахаридных единиц, соединенных гликозидными связями.

Реактив Бенедикта. Раствор голубого цвета, содержащий ион двухвалентной меди в виде комплекса с цитратом (соль лимонной кислоты). В присутствии альдоз дает красный осадок Cu_2O. К сожалению, кетозы также могут дать положительную реакцию (см. разд. 26А.5).

Реактив Фелинга. По принципу действия напоминает раствор Бенедикта и применяется в тех же целях. Содержит ион двухвалентной меди в комплексе с анионом винной кислоты (тартрат).

Реакция Толленса. Называется также реакцией «серебряного зеркала», так как в присутствии альдегидов (а в редких случаях и некоторых кетонов) из раствора, содержащего ион $Ag(NH_3)_2^{\oplus}$, выпадает осадок металлического серебра и нередко отлагается на стенках пробирки в виде зеркального покрытия.

Поскольку альдегидная группа окисляется до карбоксильной ($-CHO \rightarrow -CO_2H$), эту «реакцию» можно использовать также и для синтеза карбоновых кислот из альдегидов. Особую ценность представляет этот метод для синтеза α,β-ненасыщенных кислот из α,β-ненасыщенных альдегидов, так как двойные связи устойчивы к действию реактива Толленса (альдегиды получают при помощи альдольной конденсации).

$$\underset{\alpha,\beta\text{-ненасыщенный альдегид}}{\diagdown C=C \diagup \atop \diagup \quad \diagdown CHO} \xrightarrow[H_2O]{Ag(NH_3)_2^{\oplus}} \underset{\alpha,\beta\text{-ненасыщенная кислота}}{\diagdown C=C \diagup \atop \diagup \quad \diagdown CO_2H}$$

Сахар или сахарид. Любой углевод независимо от его сложности. Простыми сахарами обычно называют моносахариды. Однако не всякий сахар сладок!

D-Сахар. Сахар, в котором хиральный центр, наиболее удаленный от карбонильной группы, имеет в проекции Фишера приведенную ниже конфигурацию

R
H—┼—OH
CH_2OH

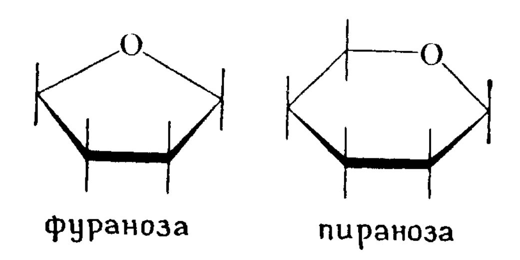
L-Сахар. Сахар, в котором хиральный центр, наиболее удаленный от карбонильной группы, обладает в проекции Фишера следующей конфигурацией:

R
HO—┼—H
CH_2OH

Сахарная кислота. См. Альдаровая кислота.

Синтез по Килиани — Фишеру. Последовательность реакций, при помощи которых можно превратить данную альдозу в два диастереомера, содержащие на один атом углерода в цепи больше, чем эта альдоза. Примером может служить получение D-гулозы и D-идозы из D-ксилозы. Подробно этот метод описан на рис. 26А-6.

Структура Хеуорса. Приближенное к пространственному изображение циклического сахара, в котором кольцо представлено в виде плоского многоугольника. Атом кислорода в цикле рисуют обычно в верхнем правом углу пиранозной формы. С помощью структур Хеуорса можно изображать *цис*- и *транс*-изомеры, но не аксиальные и экваториальные положения в пиранозе.



Фуранозид. Ацеталь или кеталь, полученный из фуранозной формы сахара.

Фуранозная форма. Циклическая форма сахара, в основе которой лежит пятичленное кольцо тетрагидрофурана (оксациклопентана).

Эпимеры. Два стереоизомера, содержащие несколько хиральных центров, но различающиеся по конфигурации только при одном из центров (так называемом *эпимерном центре*). Между прочим, эпимерами являются *мезо*- и (+)-2,3-дибромбутаны. Аномеры — это частный случай эпимеров. Взаимопревращение эпимеров называется *эпимеризацией*.

ЗАДАЧИ

25. Почему большинство простых сахаров хорошо растворяется в воде?

26. Удельное вращение α-D-маннозы +29,3°, а β-аномера —17,0°. В воде соединения претерпевают мутаротацию, давая раствор с удельным вращением +14,2°. Рассчитайте относительные количества α- и β-аномеров, между которыми установилось равновесие.

27. Сколько может существовать альдогептоз с прямой цепью? Рассмотрите два случая: а) без α- и β-форм пираноз; б) включая эти формы.

28. Приведите примеры перечисленных ниже сахаров. Напишите их структурные формулы и названия. Не используйте один и тот же пример дважды.

а) альдоза	г) альдопентоза	ж) триоза
б) кетоза	д) кетогексоза	з) аминосахар
в) альдогексоза	е) моносахарид	и) дезоксисахар

29. а) Напишите формулы α- и β-D-глюкопираноз в форме кресла. б) Через какой промежуточный продукт происходит их взаимопревращение? в) Почему β-D-глюкопираноза более устойчива, чем ее α-изомер?

30. а) Нарисуйте пространственные структуры для обеих конфигураций β-D-ксилопиранозы. б) Сделайте то же самое для β-L-ксилопиранозы.

31. а) Что общего между понятиями *мутаротация*, *аномеризация* и *эпимеризация* и чем они отличаются друг от друга? б) Как может произойти аномеризация молекулы, не сопровождающаяся мутаротацией? в) Почему α-D-глюкопираноза подвергается аномеризации, а метил-α-D-глюкопиранозид нет?

32. D-Пентоза при окислении дала оптически активную гликаровую кислоту. После ее деградации до тетрозы и окисления этой тетрозы образовалась *мезо*-винная кислота. Напишите название и конфигурацию исходной пентозы.

33. Пентоза дала при окислении оптически неактивную гликаровую кислоту. Кроме того, ее превратили в две диастереомерные гексозы. Одна из этих гексоз образовала в результате окисления такую же гликаровую кислоту, что и в случае D-глюкозы. Назовите эти гексозы и пентозу и напишите их конфигурации.

34. D-Пентоза дала в результате окисления оптически активную двухосновную кислоту. Кроме того, эта пентоза была превращена в две диастереомерные гексозы, одна из которых была окислена в оптически активную гликаровую кислоту, а другая — в оптически неактивную гликаровую кислоту. Напишите названия и нарисуйте конфигурации этих гексоз и пентозы.

35. Нарисуйте структуру Хеуорса β-L-талопиранозы, а также конформации обоих конформеров. Какая из них обладает большей устойчивостью?

36. а) Объясните, написав уравнения реакции, почему синтез D-галактозы из D-ликсозы по Килиани — Фишеру сопровождается образованием D-талозы. б) Почему D-талоза и D-галактоза не образуются в равных количествах? в) Почему этот синтез не дает L-галактозу?

37. Используя структуры, изображенные на рис. 26А-1 и 26А-2, нарисуйте абсолютные конфигурации при хиральных центрах следующих соединений:

а) D-рибоза и D-арабиноза
б) D-рибоза и L-рибоза
в) D-глюкоза и D-манноза

38. Есть ли какая-нибудь связь (и если есть, то какая) между стереохимическими обозначениями «*трео*»- и «*эритро*-» и структурами сахаров треозы и эритрозы?

39. а) Перечислите стадии деградации по Руффу. б) Как можно использовать деградацию по Руффу для распознавания D-глюкозы и D-галактозы? в) Может ли деградация по Руффу быть применена для установления различия между D-глюкозой и D-маннозой? г) А между D-глюкозой и L-глюкозой?

40. Оптически активный сахар **А** образует такой же озазон, что и D-псикоза. Азотная кислота окисляет сахар **А** в оптически неактивную дикарбоновую кислоту **Б**. Нарисуйте структуры **А** и **Б**.

41. Назовите продукт (или продукты) реакции D-глюкозы с каждым из перечисленных ниже соединений.

а) бромная вода и карбонат стронция
б) фенилгидразин, взятый в избытке
в) азотная кислота
г) уксусный ангидрид
д) боргидрид натрия
е) иодная кислота (HIO_4)
ж) иодистый водород и фосфор
з) гидроксиламин (H_2NOH)
и) диметилсульфат и водный раствор основания
к) этанол и хлористый водород
л) бензоилхлорид и пиридин
м) метанол и хлористый водород, затем иодная кислота
н) бромная вода, затем карбонат кальция, после чего пероксид водорода и трехвалентное железо

42. Какая связь существует между деградацией по Руффу и реакцией Хунсдиккера?

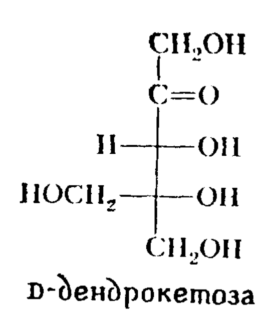
43. В природных условиях L-аскорбиновая кислота образуется из D-глюкозы. Эта кислота более сильная (ее $pK_a = 4{,}2$), чем уксусная ($pK_a = 4{,}7$). Объясните повышенную кислотность аскорбиновой кислоты и укажите в ней кислотные протоны или протон.

OH
HO
H
O
=O
HO—H
CH_2OH

L-аскорбиновая кислота

44. Обработка D-глицеральдегида или диоксиацетона водным раствором основания приводит к возникновению D-фруктозы и D-сорбозы. а) Напишите механизм реакции. б) В результате этой реакции образуется также D,L-дендрокетоза. Почему? в) Будут ли

продукты реакции отличаться (и если будут, то как), если вместо D-глицеральдегида взять L-глицеральдегид?



D-дендрокетоза

45. Под действием разбавленной кислоты D-глюкоза-1-фосфат подвергается очень быстрому гидролизу. При этом даже расщепляется связь углерод — кислород. Это довольно необычное поведение для простых алкилфосфатов. Чем оно вызвано?

26. Б. ОЛИГОСАХАРИДЫ И ПОЛИСАХАРИДЫ

26.Б.1. ВВЕДЕНИЕ

Углеводы встречаются в природе чаще всего в виде **олигосахаридов** (полимеров, содержащих от двух до десяти моносахаридных единиц) либо **полисахаридов** (полимеров, включающих в свой состав более десяти мономеров). В данной главе мы рассмотрим некоторые наиболее важные ди- и полисахариды. Эти полимеры возникают в результате реакции между гидроксильной группой при полуацетальном атоме углерода одного моносахарида и гидроксильной группой второй моносахаридной единицы (разд. 17.4). Как правило, эти связи образуются между C1 одной альдозы и C4 другой альдозы, но могут возникать также между C1 и C2, C1 и C3 и между C1 и C6.

модель линейного полисахарида

В животных тканях содержится гораздо меньше олигосахаридов по сравнению с растительными тканями, за исключением лактозы — дисахарида, который входит в состав молока. Основное отличие женского молока от коровьего заключается в том, что в нем встречаются такие олигосахариды, компонентами которых служат L-фукоза (6-дезокси-L-галактоза), или N-ацетил-D-глюкозамин, или оба эти сахара. Наиболее распространенным из этих олигосахаридов является трисахарид L-фукозиллактоза.

L-фукоза

N-ацетил-D-глюкозамин

L-фукоза — лактоза

L-фукозиллактоза

Полисахариды можно разделить на два основных класса: *гомополисахариды* (или гомогликаны), построенные почти целиком из остатков одного и того же моносахарида, и *гетерополисахариды* (гетерогликаны), в состав которых входят остатки двух или более различных моносахаридов. Растения и животные запасают полисахариды главным образом в виде гомогликанов. Полисахариды, придающие прочность тканям растений, включают как гомогликаны, так и гетерогликаны. У животных такие полисахариды представлены почти исключительно гетерогликанами.

---

1. Выше была приведена структура L-фукозы. а) Какая это форма: α или β? б) Нарисуйте структуры Хеуорса α- и β-D-фукозы. в) Нарисуйте проекции Фишера ациклических D- и L-фукоз.

2. Удельное вращение α-L-фукозы равно —124,1°. Если растворить чистую α-L-фукозу в воде, то через час удельное вращение станет —75,6°. Чем вызвано это изменение удельного вращения?

3. В присутствии кислоты L-фукоза реагирует с гидроксиламином, давая оксим. Напишите механизм этой реакции.

26.Б.2. ДИСАХАРИДЫ

Дисахариды построены из двух простых сахаров, соединенных гликозидной связью. Чаще всего в образовании связи участвуют аномерный атом углерода одного сахара и неаномерный атом углерода другого сахара.

идеализированная схема дисахарида

МАЛЬТОЗА. Систематическое название β-мальтозы довольно впечатляющее: О-α-D-глюкопиранозил-(1,4)-β-D-глюкопираноза *. Чем можно объяснить тот факт, что в оба названия этого дисахарида — систематическое и тривиальное — входит обозначение β? В мальтозе содержатся два потенциальных карбонильных атома углерода, выделенных на рисунке жирным шрифтом. Один из этих атомов (в кольце наверху слева) участвует в образовании гликозидной связи, в то время как другой (в кольце внизу справа) остается полуацетальным. Положение свободной полуацетальной гидроксильной группы определяет β-форму мальтозы, и символ β надо поэтому писать в любом названии этого дисахарида.

аномерные атомы углерода выделены жирным шрифтом

β-мальтоза

---

* Иногда вместо запятой между цифрами (1,4) пишут стрелку (1 → 4).

Углевод, α-D-глюкопиранозное кольцо которого изображено в формуле слева, относится к левой половине названия мальтозы, а остаток сахара, изображенной справа в формуле, β-D-глюкопиранозное кольцо, соответствует правой части названия этого дисахарида. Символ «1,4» означает, что С1 «первого» кольца и С4 «второго» связаны друг с другом. Поскольку связаны они через атом кислорода, перед названием стоит буква «О». Кольцо сахара, изображенное с левой стороны, можно рассматривать как заместитель, присоединенный к правому кольцу; поэтому его название оканчивается на «озил», а название сахара, изображенного справа,— на «оза».

Мальтоза является основным продуктом гидролиза крахмала под действием *амилазы* — фермента, выделяемого слюнной железой. Своим названием *мальтоза* обязана тому, что она образуется при ферментативном гидролизе крахмала, содержащегося в солоде («malt»), почему ее и называют также *солодовым сахаром.*

Поскольку мальтоза содержит один потенциальный карбонильный атом углерода в полуацетальной группе, она, подобно моносахаридам, вступает в обычные реакции карбонильных соединений. Например, мальтоза, будучи восстанавливающим сахаром, дает реакцию «серебряного зеркала» с реактивом Толленса и красный осадок с раствором Феллинга.

Как и моносахариды, мальтоза встречается в α- и β-формах, которые различаются по своей конфигурации только при полуацетальном атоме углерода. Эти изомеры превращаются друг в друга через промежуточный свободный альдегид.

α-мальтоза

---

4. Нарисуйте структуру промежуточного соединения, которое образуется при установлении равновесия между α- и β-мальтозами.

5. Напишите систематическое название α-мальтозы.

6. При окислении (+)-мальтозы бромной водой образуется D-мальтобионовая кислота (А) (или соответствующий лактон). Метилирование **А** диметилсульфатом дает окта-О-метил-D-мальтобионовую кислоту (**Б**). В результате кислотного гидролиза **Б** возникает 1 моль 2,3,4,6-тетра-О-метил-α-D-глюкопиранозы (**В**) и 1 моль 2,3,5,6-тетра-О-метил-D-глюконовой кислоты (**Г**). Нарисуйте пространственные структуры соединений **А**, **Б**, **В** и **Г**. Каким образом эти данные доказывают, что структура, приписанная мальтозе, является правильной?

ЛАКТОЗА. Лактоза или молочный сахар образуется в молочных железах из D-глюкозы. Ее содержание в молоке млекопитающих достигает 5%. В промышленных масштабах лактозу получают из молочной сыворотки.

Систематическое название α-лактозы: О-β-D-галактопиранозил-(1,4)-α-D-глюкопираноза. Как и в случае мальтозы, символ α отражает конфигурацию свободной гидроксильной группы при аномерном центре «второго» сахара. Лактоза состоит из β-D-галактопиранозы, присоединенной к остатку глюкозы гликозидной связью. Встречается и β-аномер лактозы, который отличается

от α-аномера конфигурацией при полуацетальном атоме углерода «второго» сахара.

α-лактоза

β-лактоза

---

7. При окислении лактозы бромной водой образуется лактобионовая кислота ($C_{12}H_{21}O_{12}$). а) Нарисуйте ее структурную формулу. б) Что получится при кислотном гидролизе лактобионовой кислоты?

8. а) Какие моносахариды образуются при кислотном гидролизе лактозы? б) Напишите механизм этой реакции.

9. Будет ли лактоза реагировать с реактивом Толленса? Объясните ваш ответ.

10. Фермент β-*галактозидаза* гидролизует только β-галактозидные связи, например, в β-лактозе (при этом образуются глюкоза и галактоза). Будет ли этот фермент действовать на α-лактозу? Объясните ваш ответ.

ГЕНТИОБИОЗА И ЦЕЛЛОБИОЗА. Оба эти дисахарида состоят из β-D-глюкозы, присоединенной к другому D-глюкозному остатку гликозидной связью. Гентиобиоза и целлобиоза не могут быть α- и β-формами одной и той же молекулы, так как они не превращаются друг в друга в водном растворе. Действительно, в *целлобиозе* гликозидная связь соединяет C1 и C4 двух простых сахаров, а в *гентиобиозе* — C1 и C6 этих же моносахаридов.

целлобиоза
[*O*-β-D-глюкопиранозил-(1,4)-β-D-глюкопираноза]

гентиобиоза
[*O*-β-D-глюкопиранозил-(1,6)-β-D-глюкопираноза]

11. В предыдущей главе мы отмечали, что фермент β-*глюкозидаза* гидролизует только β-глюкозиды. Можно ли при помощи этого фермента отличить мальтозу от целлобиозы? Объясните ваш ответ.

Целлобиоза — восстанавливающий сахар. Под действием бромной воды она окисляется до целлобионовой кислоты, метилирование которой дает окта-О-метилцеллобионовую кислоту. Гидролиз этой кислоты приводит к образованию тех же двух продуктов, что и в случае окта-О-метил-D-мальтобионовой кислоты (см. задачу 6).

окта-О-метилцеллобионовая кислота

Me=CH_3

Это служит доказательством структуры целлобиозы. Она отличается от мальтозы только тем, что в ней два кольца соединены β-глюкозидной связью (а не α-глюкозидной, как в мальтозе).

12. Нарисуйте структуру продуктов гидролиза окта-О-метилцеллобионовой кислоты

САХАРОЗА

аномерные атомы углерода

сахароза
(пищевой сахар)

Сахарозу называют также *тростниковым* или *свекловичным сахаром*. Ее систематическое название: О-α-D-глюкопиранозил-(1,2)-β-D-фруктофуранозид. Сахароза отличается от других дисахаридов, которые мы успели рассмотреть, во-первых, тем, что она содержит фруктофуранозное кольцо. Во-вторых, гликозидная связь соединяет аномерные центры обоих сахаров в молекуле сахарозы. В отличие от мальтозы, лактозы, целлобиозы и гентиобиозы сахароза не существует в виде α- и β-форм, которые легко могут превращаться друг в друга. Название фруктозной части сахарозы оканчивается на «озид», показывая тем самым, что С2 фруктозы принимает участие в образовании гликозидной связи.

Поскольку в образовании ацеталя участвуют оба аномерных атома углерода, *сахароза не относится к восстанавливающим сахарам*. Она не реагирует ни с реактивом Толленса, ни с раствором Бенедикта.

13. Удельное вращение (+)-сахарозы равно +66,5°, а D-(+)-глюкозы и D-(—)-фруктозы — соответственно +52,7 и —92,4°. Рассчитайте величины «удельного» вращения продукта гидролиза (так называемого инвертного сахара) при условии, что гидролиз (+)-сахарозы идет до конца.

Встречаются довольно простые гликозиды, состоящие из дисахарида, связанного с агликоном. Наибольший интерес представляют *амигдалин*, выделенный из горького миндаля, и *стрептомицин*. Амигдалин является гликозидом гентиобиозы, присоединенной к агликону — циангидрину бензальдегида.

амигдалин

гентиобиоза

Из амигдалина было получено соединение, которое приобрело широкую известность в США под названием летрила. В течение многих лет его применяли для лечения рака [см. Consumer Reports, **42**, 444 (1977), а также Cancer Chemother Rep., **59**, 939 (1975)]. Однако антиканцерогенная активность этого препарата не доказана. Кроме того, его называют иногда «витамином В-17», хотя доказательства в пользу этого утверждения не были получены.

Стрептомицин — это антибиотик, подавляющий синтез белка. Он представляет собой гликозид, агликоном которого служит производное *инозита* (гексаоксициклогексана) с двумя оксигруппами, замещенными гуанидиновыми остатками.

инозит

летрил

стрептомицин

агликон дигуанидиноинозит

26.Б.3. ПОЛИСАХАРИДЫ

Полисахариды — полимеры, молекулы которых содержат несколько тысяч моносахаридных остатков. Как и в случае других полимеров, для характеристики полисахарида важно знать, из каких мономеров он построен, как эти мономеры связаны друг с другом и чем отличается макроструктура этого полисахарида. Если мы имеем дело с гетерополисахаридом, т. е. полимером, в состав которого входят разные моносахаридные единицы, требуется также выяснить их последовательность.

Наиболее важными из многих природных полисахаридов являются *крахмал* и *целлюлоза* (клетчатка), которые образуются в процессе фотосинтеза. Целлюлоза играет огромную роль в нашей жизни. В качестве древесины она служит строительным материалом, а также, после измельчения и специальной обработки, основой для изготовления бумаги. Целлюлоза является также основным компонентом хлопка — наиболее важного природного волокна. Что касается крахмала, то он служит основным компонентом многих пищевых продуктов, в частности риса, картофеля, пшеницы и кукурузы.

КРАХМАЛ. Крахмал представляет собой основной источник резервной энергии в растительных клетках. Он встречается в виде крахмальных гранул, которые содержат две основные фракции — **амилозу** (около 20 %) и **амилопектин** (около 80 %). Амилоза и амилопектин при кислотном гидролизе дают только D-глюкозу. Следовательно, различное поведение амилозы и амилопектина должно быть обусловлено характером связывания глюкозных мономеров в этих двух полисахаридах.

АМИЛОЗА. При гидролизе амилозы образуется только один дисахарид — (+)-мальтоза, но не (+)-целлобиоза. Следовательно, амилоза представляет собой линейный полимер, в котором каждый остаток D-глюкозы присоединен α-гликозидной связью к C4 следующей глюкозной субъединицы. (Возникновение целлобиозы при гидролизе амилозы говорило бы о том, что некоторые остатки глюкозы в цепях этого полимера соединены друг с другом β-гликозидными связями.)

амилоза

Чему равна длина амилозной цепи? Молекулярная масса амилозы, определенная физическими методами, равна приблизительно 40 000. Следовательно, в состав этого полимера входит свыше 200 моносахаридных субъединиц. Результаты химического анализа, которые мы сейчас изложим, подтверждают эти данные.

В каждой амилозной цепи встречаются три типа глюкозных остатков. Самыми многочисленными из них являются глюкозные мономеры внутри цепи, которые содержат свободные гидроксильные группы при C2, C3 и C6. Далее, на концах цепи находятся остатки глюкозы, но их свободные гидроксильные группы стоят при разных углеродных атомах на каждом из концов. На одном конце (на рисунке это будет слева) глюкозный остаток связан с цепью только через C1; следовательно, его C2, C3, C4 и C6 несут свободные гидроксильные группы. (Напомним, что в *каждом* глюкозном звене гидро-

ксильная группа при C5 принимает участие в образовании полуацеталя.) На другом конце цепи (на рисунке это будет справа) глюкоза связана с остальной цепью только через C4, что оставляет свободными гидроксильные группы при C1, C2, C3 и C6. Рассчитав соотношение между числом глюкозных остатков, например на левом конце полимера, и их содержанием внутри амилозы, мы сможем определить длину ее цепи. С этой целью обычно метилируют предварительно все свободные гидроксильные группы в амилозе.

После метилирования амилозы диметилсульфатом и последующего гидролиза в качестве основного продукта образуется 2,3,6-три-O-метил-D-глюкоза, являющаяся результатом алкилирования глюкозных субъединиц внутри цепи. Однако около 0,5% суммарного выхода продуктов метилирования приходится на долю 2,3,4,6-тетра-O-метил-D-глюкозы, возникающей из глюкозы на левом конце полимера. Соотношение между этими двумя продуктами подтверждает тот факт, что цепь амилозы построена примерно из 200 глюкозных мономеров.

Широко известную реакцию с крахмалом, при которой развивается характерное синее окрашивание, правильнее было бы назвать реакцией иода с амилозой, так как именно она обусловливает появление синего окрашивания. По-видимому, амилоза образует спиральную макроструктуру, внутри которой располагаются молекулы иода, что приводит к возникновению синего комплекса с переносом заряда.

I—I
цепь амилозы

комплекс амилозы с иодом синего цвета

АМИЛОПЕКТИН. Амилопектин представляет собой разветвленный полимер, содержащий около 1000 остатков D-глюкозы. В основной цепи эти остатки соединены α-1,4-гликозидными связями, а боковые цепи присоединяются к основной цепи α-1,6-гликозидными связями. Между точками ответвления в основной цепи располагаются 20—25 глюкозных мономеров, т. е. амилопектин — это не очень сильно разветвленный полимер. В основной цепи амилопектина имеется достаточное количество спиральных участков, чтобы вызвать появление синего окрашивания при добавлении иода.

α-1,4-гликозидная связь

α-1,6-гликозидная связь (точка ответвления)

амилопектин

Частичный гидролиз амилопектина дает довольно крупные молекулы так называемых *декстринов*. Декстрины применяются для изготовления мазей и паст, а также при шлихтовании (т. е. заполнения пор) тканей и бумаги. Декстрины часто добавляют к типографской краске, чтобы сделать ее более густой.

При гидролизе амилопектина образуется главным образом мальтоза, а из других дисахаридов — небольшое количество *изомальтозы*. Это вызвано тем, что в каждой точке ответвления в образовании гликозидных связей принимают участие гидроксильные группы при C4 и C6 глюкозного остатка.

изомальтоза

---

14. Является ли изомальтоза восстанавливающим сахаром? Объясните ваш ответ.

ГЛИКОГЕН. Полисахарид гликоген снабжает организм животных глюкозой при повышенных физических нагрузках, а также в промежутках между приемами пищи. Он запасается преимущественно в печени и скелетной мускулатуре. С химической точки зрения гликоген очень напоминает амилопектин, правда, в гликогене степень разветвления значительно выше. *Гликоген можно рассматривать как структурный и функциональный аналог растительного крахмала у животных.*

Весьма серьезной проблемой является проблема тучности, вызванной отложением жира (триглицеридов). Причина этого явления кроется в том, что ткани способны запасать гликоген лишь в ограниченном количестве. Как только содержание гликогена на 1 кг ткани достигнет 50—60 г, он перестает синтезироваться, а глюкоза используется для образования жиров.

ЦЕЛЛЮЛОЗА.

целлюлоза

Целлюлоза — **линейный** полимер **β-D-глюкозы** — **содержится** в большинстве растений. **β-Гликозидные связи в целлюлозе не гидролизуются** в организмах **многих** животных, включая человека, хотя α-гликозидные

связи амилозы расщепляются: столь высока специфичность ферментов! Однако многие микроорганизмы разрушают целлюлозу. Такие микробы встречаются в почве и в кишечном тракте животных, «переваривающих» древесину и листья. Эти микроорганизмы играют важную роль не только в нашей экономике (а именно в мясо-молочной промышленности), но и в поддержании равновесия окружающей нас среды. Почвенные бактерии, термиты, муравьи-древоточцы и подобные им организмы, поедая опавшие листья, погибшие деревья, бумажный мусор, помогают очищать нашу планету.

Хлопок — наиболее важное природное волокно — на 98% состоит из целлюлозы. Ацетальные связи в ней гидролизуются кислотами, но не основаниями. Вот почему хлопчатобумажное платье будет испорчено, если пролить на него кислоту, но уцелеет при действии такого же количества основания.

Для придания густоты «высококачественным» шампуням и другим косметическим средствам к ним нередко добавляют производные целлюлозы. Примером такого загустителя может служить *метоцель* — производное целлюлозы, содержащее небольшое число метилированных оксигрупп. Целлюлоза, еще большее число гидроксильных групп которой метилировано, применяется при изготовлении лаков, эмалевых красок и упаковочных пленок.

Нитроклетчатка, или тринитрат целлюлозы, выглядит как обычная вата, но обладает взрывчатыми свойствами. Нитроклетчатку применяют для изготовления взрывчатых веществ и порохов, смешивая ее в различных отношениях с нитроглицерином.

целлюлоза тринитрат целлюлозы

26.Б.4. АМИНОСАХАРА

Долгое время химики, изучавшие углеводы, считали, что аминосахара могут представлять только чисто теоретический интерес. Теперь мы знаем, что аминосахара имеют большое значение для многих животных, в том числе млекопитающих и членистоногих.

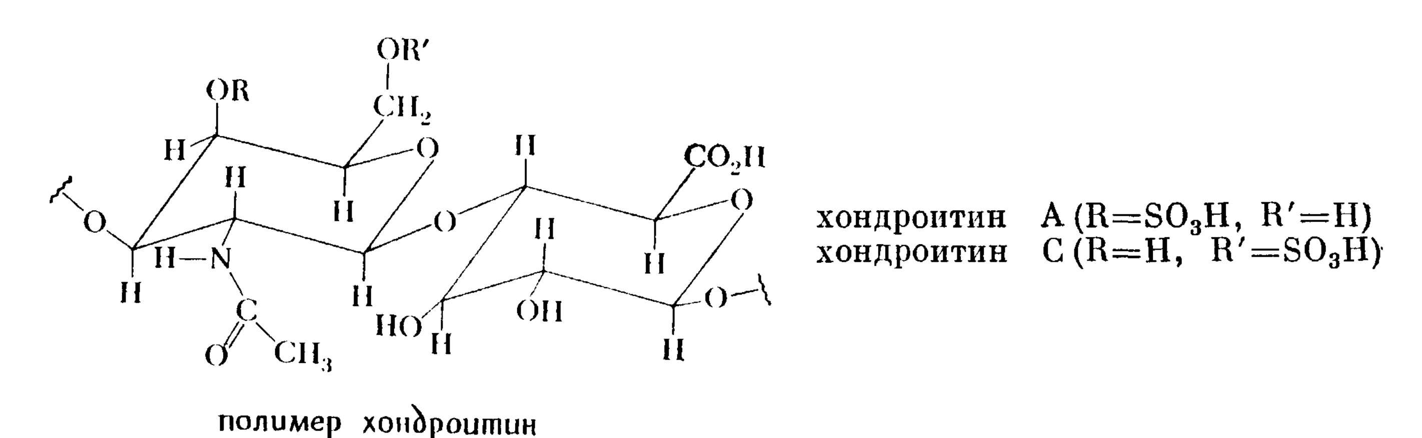
ХИТИН. Ракообразные имеют прочный твердый наружный скелет, состоящий в основном из хитина — полимера 2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкозы. По мере роста ракообразные периодически сбрасывают его во время линьки, так как в отличие от тканей, увеличивающихся в результате клеточного деления, жесткий полимер сохраняет постоянные размеры. Хитин не только выполняет опорные функции, но и играет роль кожицы, регулирующей поступление или потерю воды. Интересно, что хитин ракообразных отличается от хитина насекомых. В первом случае этот полимер пропитан карбонатом кальция и другими солями, во втором — смесью веществ под общим названием «насекомого воска». И тут и там происходит заполнение пор

в полимерной матрице — своего рода биологическое шлихтование.

хитин

Прекрасным источником 2-амино-2-дезокси-D-глюкозы служит панцирь крабов, дающий этот аминосахар с выходом около 70% при гидролизе в концентрированной соляной кислоте. Как видно из рисунка, приведенного выше, хитин довольно похож на целлюлозу.

ХОНДРОИТИН. Соединительные ткани состоят из волокон коллагена, погруженных в *белково-полисахаридный комплекс* — белок, ковалентно связанный с углеводом. Наиболее распространенным является полимер, известный под названием *хондроитина*. В отличие от гликогена углеводная цепь хондроитина не разветвлена, а мономеры соединены в нем β-гликозидными связями. Хондроитин резко отличается от других полисахаридов тем, что представляет собой гетерополимер, построенный из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина, несущего сульфатную группу. Так называемый «хондроитин A» содержит эту группу при атоме C4 аминосахара; в настоящее время для него принято название хондроитин-4-сульфат. Аналогичным образом «хондроитин C»— это хондроитин-6-сульфат.

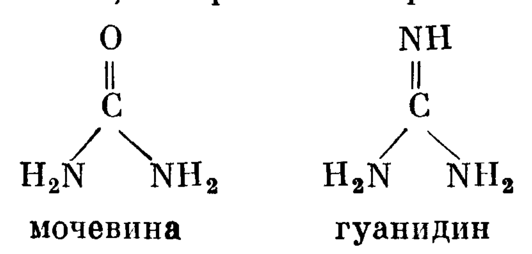


полимер хондроитин

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Гликоген. Запасной полисахарид человека и животных.

Гуанидин. Сильное основание, которое можно рассматривать как имин мочевины.



Декстрин. Липкое клейкое вещество, образующееся при частичном гидролизе крахмала. Как правило, это правовращающее вещество.

Инозит. Общее название гексаоксициклогексанов. Еще более общий термин *циклит* относится к любому полностью гидроксилированному циклоалкану.

$(CHOH)_6$ — инозит; $(CHOH)_n$ — циклит

Линька. Периодическое сбрасывание экзоскелета в процессе роста животного.

Олигосахарид. Полисахарид, содержащий от 2 до 8 остатков простых сахаров.

Целлюлоза. Полисахарид, из которого построена оболочка (*клеточная стенка*) клеток растений. Примером почти чистой целлюлозы может служить хлопок. Если обработать хлопок основанием, затем отмыть водой и высушить, он становится прочнее и лучше поглощает красители. Этот процесс называется *мерсеризацией*.

Экзоскелет. Твердый наружный скелет членистоногих, например насекомых.

ЗАДАЧИ

15. Предложите удобный способ, при помощи которого можно было бы различить соединения в приведенных ниже парах.

а) глюкоза и арабиноза г) глюкоза и мальтоза
б) рибоза и арабиноза д) целлобиоза и сахароза
в) глюкоза и манноза е) мальтоза и лактоза

16. Объясните все обозначения в приведенных ниже названиях.

а) О-α-D-глюкопиранозил-(1,2)-β-D-фруктофуранозид
б) О-β-D-глюкопиранозил-(1,4)-α-D-глюкопираноза
в) 2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкопираноза

17. Есть ли какое-либо различие (и если есть, то какое) между соединениями в приведенных ниже парах?

а) α-лактоза и β-лактоза
б) гликозид и глюкозид
в) целлобиоза и гентиобиоза
г) пищевой сахар и сахароза
д) гликоновая и гликаровая кислоты
е) восстанавливающий и невосстанавливающий сахара
ж) манноза и целлобиоза
з) аномер и эпимер
и) фуранозид и пиранозид
к) N-гликозид и О-гликозид

18. Бумажные салфетки и полотенца состоят почти целиком из целлюлозы. а) Какова ее структура? «Концентрированная желудочная кислота» (соляная кислота) быстро разрушает такую бумагу. б) Какая химическая реакция при этом происходит?

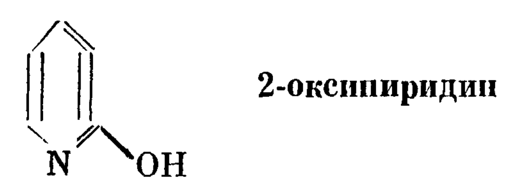
19. Трисахарид D-рафиноза не реагирует с раствором Фелинга. При гидролизе D-рафинозы образуются D-глюкоза, D-галактоза и D-фруктоза, а при гидролизе полностью метилированной рафинозы — 2,3,4-три-О-метилглюкоза, 1,3,4,6-тетра-О-метилфруктоза и 2,3,4,6-тетра-О-метилгалактоза. На основании этих данных напишите возможные структурные формулы рафинозы. Какая дополнительная информация необходима для того, чтобы сделать выбор между этими структурами?

20. При гидролизе дисахарида мелибиозы образуется смесь D-глюкозы и D-галактозы. С реактивом Толленса мелибиоза дает реакцию «серебряного зеркала». Бром окисляет мелибиозу до мелибионовой кислоты. В результате метилирования (NaOH и диметилсульфат) мелибионовая кислота превращается в окта-О-метилмелибионовую кислоту.

Гидролиз окта-О-метилмелибионовой кислоты дает тетра-О-метилглюконовую кислоту (А) и тетра-О-метилгалактозу (Б). Под действием азотной кислоты соединение А окисляется до тетра-О-метилглюкаровой кислоты. Соединение Б получают при помощи кислотного гидролиза этил-2,3,4,6-тетра-О-метилгалактопиранозида.

Гидролиз мелибиозы катализирует фермент *α-галактозидаза*. На основании всех этих данных напишите структурную формулу мелибиозы.

21. Мутаротацию D-глюкопиранозы катализируют кислоты и основания. Однако 2-оксипиридин является еще более эффективным катализатором, чем фенол или пиридин. Почему?



22. Трегалоза представляет собой природный дисахарид, который содержится, например, в грибе *Amanita muscaria*. а) Исходя из данных, представленных ниже, нарисуйте структуру трегалозы: гидролиз трегалозы катализирует фермент α-глюкозидаза, но не β-глюкозидаза; в результате кислотного гидролиза трегалозы образуется только D-глюкоза; трегалоза не реагирует ни с бромной водой, ни с реактивом Толленса; гидро-

лиз метилированной трегалозы приводит к возникновению только 2,3,4,6-тетра-О-метил-D-глюкозы.

б) На основании ответа на предыдущий вопрос скажите: претерпевает ли трегалоза мутаротацию? Объясните ваш ответ.

23. Под действием иодной кислоты в условиях, при которых не происходит гидролиза гликозидной связи, мальтоза дает 3 моля муравьиной кислоты и 1 моль формальдегида. Чем объясняется образование этих продуктов? (Укажите структуру большого органического фрагмента.)

24. Идентифицируйте соединения, обозначенные ниже буквами.

$$\text{амилоза} \xrightarrow{HIO_4} \text{А}$$ (а также следовые количества муравьиной кислоты и формальдегида)

$$\text{А} \xrightarrow[H_2O]{Br_2} \text{Б} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \text{В}\ (C_4H_8O_5) + \text{Г}\ (C_2H_2O_3)$$

25. Инозиты — это 1,2,3,4,5,6-гексаоксициклогексаны. Они содержатся во многих растениях и животных. Из восьми диастереомерных инозитов семь не обладают оптической активностью и только один является хиральным. Напишите структурные формулы инозитов (конформации указывать не обязательно) и укажите, какой из них будет хиральным.

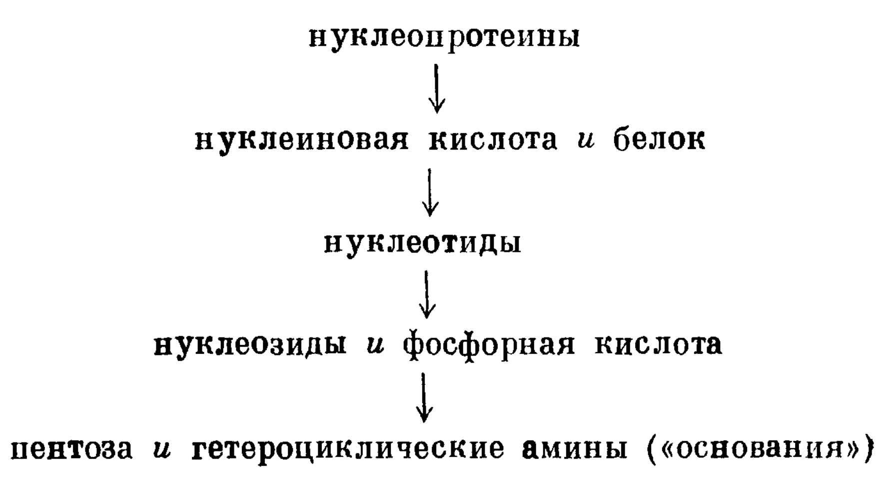
27. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

27.1. ВВЕДЕНИЕ

Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные гетерополимеры, которые в результате гидролиза дают эквимолярную смесь *гетероциклических аминов*, *пентозы* и *фосфорной кислоты*. Молекулярная масса этих гигантских молекул достигает десяти миллионов. Неустойчивость их структуры долгое время не позволяла химикам выделить неповрежденные гомогенные нуклеиновые кислоты. К счастью, современная химия располагает достаточно совершенными методами, которые дают возможность выделить интактную нуклеиновую кислоту из смеси нуклеиновых кислот.

Нуклеиновые кислоты относятся к одному из двух классов: **РНК** (рибонуклеиновая кислота) и **ДНК** (дезоксирибонуклеиновая кислота) *. Эти кислоты были названы так, потому что при полном гидролизе РНК образуется пентоза D-рибоза, и при гидролизе ДНК—2-дезокси-D-рибоза.

Неполный гидролиз нуклеиновых кислот дает **нуклеотиды**, которые могут быть гидролизованы до фосфорной кислоты и **нуклеозидов**. При гидролизе нуклеозида получают гетероциклический амин (его часто называют просто основанием) и соответствующую пентозу. Стадии гидролиза нуклеопротеинов приведены ниже.



В состав ДНК и РНК входят не только различные остатки сахаров, но и различные основания, играющие, по-видимому, важную роль в выполнении биологических функций нуклеиновых кислот. Эти основания представляют собой производные **пиримидина** и **пурина**.

пиримидин пурин

* Хотя эти термины употребляются обычно в единственном числе они обозначают много различных молекул ДНК или РНК.

1. Нарисуйте вторую важную резонансную структуру для пиримидина и пурина.

2. Являются ли две изображенные ниже структуры резонансными структурами одного и того же гибрида? Объясните.

27.2. ПИРИМИДИНЫ И ПУРИНЫ

Пиримидины и пурины — важные соединения и сами по себе, и по той роли, которую они играют в химии нуклеиновых кислот. Поэтому рассмотрим сначала пиримидины и пурины, а также некоторые их простые производные.

ПИРИМИДИНЫ. Различные пиримидины получают обычно конденсацией мочевины, тиомочевины или амидина с производными малоновой кислоты или β-кетоэфиром. Так проводят и синтез самого пиримидина, причем в качестве промежуточного соединения образуется барбитуровая кислота.

$$O{=}C(NH_2)_2 + H_5C_2O{-}CO{-}CH_2{-}CO{-}OC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{H_2O}$$

мочевина, малоновый эфир

$$\longrightarrow \text{барбитуровая кислота} \xrightarrow{POCl_3} \text{2,4,6-трихлорпиримидин} \xrightarrow[H_2O]{Zn} \text{пиримидин}$$

барбитуровая кислота

2,4,6-трихлорпиримидин

пиримидин

Ниже показан механизм реакции конденсации между мочевиной и малоновым эфиром

$$H_2N{-}CO{-}NH_2 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}} H_2N{-}CO{-}\overset{\ominus}{N}H$$

$C_2H_5O^{\ominus}$

3. Что получается в результате реакции барбитуровой кислоты с D^+ и избытком D_2O и с H^+ и избытком $H_2{}^{18}O$?

Конденсация мочевины с замещенными малоновыми эфирами дает класс соединений, называемых **барбитуратами.** В форме циклических диимидов эти вещества обладают кислотными свойствами и образуют устойчивые натриевые соли. Свободные барбитураты и их соли применяются в качестве успокаивающих, снотворных и наркотических средств. Сама барбитуровая кислота не оказывает гипнотического действия на людей. Широко известные лекарства фенобарбитал и пентобарбитал натрия (нембутал) относятся к классу барбитуратов. Фенобарбитал применяют как противосудорожное вещество при эпилепсии. К сожалению, прием барбитуратов без строгого медицинского предписания, особенно на фоне алкогольного опьянения, нередко приводит к смертельному исходу. Пентотал натрия (соль *тиобарбитурата*) применяется в качестве средства для внутривенного наркоза.

H_5C_2, C_6H_5 ... $+ H_2NCNH_2$ (=O) $\xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^\ominus}$ $\xrightarrow{H_2O}$ фенобарбитал

диэтиловый эфир этилфенилмалоновой кислоты

фенобарбитал

4. Напишите механизм приведенного выше синтеза фенобарбитала.

CH_3, $(CH_2)_2$, C_2H_5, $CHCH_3$ ... $+ H_2NCNH_2$ (=O) $\xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^\ominus}$ $\xrightarrow{H_2O}$ пентобарбитал

диэтиловый эфир этил-(1-метилбутил)-малоновой кислоты

пентобарбитал (нембутал)

$Et = -C_2H_5$

C_3H_7, Et, $CHCH_3$ ... $+ H_2NCNH_2$ (=S) $\xrightarrow[EtOH]{OEt^\ominus}$ ... $\xrightarrow{NaOEt}$ ... $N^\ominus Na^\oplus$

тиомочевина

пентоталь натрия

5. Напишите реакции синтеза диэтилового эфира этилфенилмалоновой кислоты и диэтилового эфира этил-(1-метилбутил)малоновой кислоты из бензола и соединений, содержащих не более двух атомов углерода.

6. Сколько существует стереоизомеров пентобарбитала? Напишите их структурные формулы и укажите их абсолютную конфигурацию.

Продукт конденсации гуанидина с этиловым эфиром формилуксусной кислоты может быть превращен в 2-аминопиримидин, который используют при синтезе антибактериального препарата — *сульфадиазина*.

$$HN{=}C(NH_2)_2 + C_2H_5O{-}C({=}O){-}CH_2{-}C({=}O){-}H \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5O^{\ominus}} \xrightarrow{H_2O}$$

гуанидин; этиловый эфир формилуксусной кислоты

(оксо-форма ⇄ гидрокси-форма; H, H, OH, H₂N) $\xrightarrow{POCl_3}$ (Cl, H, H, H₂N) $\xrightarrow[H_2O]{Zn}$ (H, H, H, H₂N)

2-аминопиримидин

К главным пиримидиновым основаниям, которые входят в состав нуклеиновых кислот, относятся урацил, тимин и цитозин. Эти соединения существуют в таутомерных формах (см. ниже).

Наиболее важными таутомерами являются неароматические, так как именно из них образуются нуклеозиды и нуклеотиды. (Все ли возможные таутомеры показаны ниже?)

O, H, N, O, N, H ⇄ OH, N, HO, N — урацил

O, H, CH₃, N, O, N, H ⇄ OH, CH₃, N, HO, N — тимин

NH, H, N, O, N, H ⇄ NH₂, N, HO, N — цитозин

Урацил может быть получен конденсацией мочевины с этиловым эфиром формилуксусной кислоты. Если вместо мочевины взять тиомочевину, обра-

зуется 2-*тиоурацил*, который применяется при лечении тиреотоксикоза — заболевания, связанного с гиперфункцией щитовидной железы.

$$S{=}C(NH_2)_2 + HC(O){-}CH_2{-}C(O){-}OC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}}$$

2-тиоурацил

Тимин можно получить при конденсации S-метилтиомочевины и этилового эфира 2-формилпропионовой кислоты.

S-метилтиомочевина

основание

S-метилтиомочевина

$$\xrightarrow[HBr]{H_2O}$$

тимин

Ниже приведен один из возможных механизмов потери группы $-SCH_3$ на последней стадии реакции.

$-CH_3SH$

$\xrightarrow{-CH_3SH}$

таутомеры

ПУРИНЫ. Выдающийся немецкий химик Эмиль Фишер синтезировал 2,6,8-триоксипурин, более известный под названием *мочевой кислоты*, используя в качестве исходного соединения барбитуровую кислоту. (Связь между подагрой и мочевой кислотой была рассмотрена в разд. 25.7.)

барбитуровая кислота $\xrightarrow{[HONO]}$ виолуровая кислота $\rightleftarrows$ $\xrightarrow{HI}$ урамил

KOCN, H_2O (генерируют $HN{=}C{=}O$)

мочевая кислота $\xleftarrow{HCl, H_2O}$ псевдомочевая кислота

---

7. Напишите механизм превращения псевдомочевой кислоты в мочевую в присутствии соляной кислоты.

Из мочевой кислоты Фишер получил *аденин*, *гуанин* и *ксантин*. Аденин и гуанин являются обычными компонентами нуклеиновых кислот.

мочевая кислота $\xrightarrow{POCl_3}$ $\xrightarrow{NH_3}$ $\xrightarrow{HI}$ аденин

$\xrightarrow{KOH}$ $\xrightarrow{NH_3}$ $\xrightarrow{HI}$

гуанин $\xrightarrow{HONO}$ ксантин

---

8. Напишите механизм превращения 2,6,8-трихлорпурина в 2,8-дихлор-6-оксипурин под действием гидроксид-иона (*Примечание*: реакцию можно рассматривать как процесс присоединения — элиминирования.)

Хотя многие пуриновые производные часто синтезируют, исходя из мочевой кислоты, однако циклическую систему пурина можно рассматривать так же, как имидазольное кольцо, соединенное с пиримидиновым кольцом. Ниже приведен синтез гуанина, проходящий через стадию получения диаминопиримидина с соседними аминогруппами, из которого затем образуется замещенный пурин.

$$H_2N{-}C({=}NH){-}NH_2 + H_5C_2O{-}C({=}O){-}CH_2CN \xrightarrow{B^{\ominus}} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$$

гуанидин; этиловый эфир циануксусной кислоты

→ [таутомер] ⇄ 2,6-диамино-4-оксипиримидин $\xrightarrow{[HONO]}$ [5-нитрозопроизводное] $\xrightarrow{HI}$ [5-аминопроизводное] $\xrightarrow{HCO_2H}$ [5-формиламинопроизводное] $\xrightarrow{-H_2O}$ гуанин

---

9. а) Напишите механизм образования 2,6-диамино-4-оксипиримидина при конденсации гуанидина с этиловым эфиром циануксусной кислоты в присутствии основания. б) Какие протоны гуанина будут обмениваться в $D_2O/OD^{\ominus}$? в) А в D_2O/DCl?

Некоторые растения культивируют ради содержащихся в них пуринов. Так, например, стимулирующее действие чая, какао и кофе вызывается тремя родственными метилированными пуринами — *теофиллином*, *теобромином* и *кофеином*.

теофиллин (чай)

теобромин (какао)

кофеин (кофе)

27.3. НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеозидом называется N-гликозид, агликон которого представляет собой, за редким исключением, производное пиримидина или пурина. В зависимости от того, какой сахар — рибоза или дезоксирибоза — входит в их состав, нуклеозиды подразделяются на *рибозиды* и *дезоксирибозиды*. Как видно из

аденозин

дезоксицитидин

тимидин

инозин

гуанозин

уридин

Рис. 27-1. Нуклеозиды.

Аденозин и инозин относятся к рибозидам, а дезоксицитидин и тимидин — к дезоксирибозидам. В какую из этих двух групп следует включить гуанозин и уридин?

табл. 27-1, тривиальные названия нуклеозидов определяются их агликонами; наименования производных пиримидина имеют окончания «идин», а производных пурина —«озин». Структурные формулы некоторых нуклеозидов приведены на рис. 27-1. В природе встречаются другие основания, помимо тех, которые представлены в табл. 27-1; они присутствуют в необычных, а также в весьма важных системах. Так, например, в нуклеиновых кислотах бактериофагов (т. е. вирусов бактерий) содержатся 5-оксиметилцитозин и 5-оксиметилурацил. Необычный C-нуклеозид *псевдоуридин* входит в состав транспортных рибонуклеиновых кислот (тРНК).

5-оксиметилцитозин 5-оксиметилурацил псевдоуридин

Таблица 27-1

Наиболее распространенные нуклеозиды

Основание	Нуклеозид	
	рибозид	дезоксирибозид
Аденин	Аденозин	Дезоксиаденозин
Гуанин	Гуанозин	Дезоксигуанозин
Урацил	Уридин	Дезоксиуридин
Цитозин	Цитидин	Дезоксицитидин
Тимин	Рибозид тимина	Тимидин
Гипоксантин	Инозин	Дезоксиинозин

Нуклеотидом называется нуклеозид, который имеет фосфатную группу —OP(O)(OH)$_2$, связанную с пентозой. Эта группа присоединена обычно к атомам C3′ или C5′ пентозного остатка *. Поскольку группы —OP(O)(OH)$_2$ обладают кислотными свойствами, нуклеотиды можно рассматривать и называть либо как фосфаты, либо как кислоты (табл. 27-2).

Таблица 27-2

Наиболее распространенные нуклеотиды

Основание	Название нуклеотида [а]	
	как кислоты	как монофосфата
Аденин	2′-Адениловая	Аденозин-2′-монофосфат [б]
Аденин	3′-Адениловая	Аденозин-3′-монофосфат
Аденин	5′-Адениловая	Аденозин-5′-монофосфат
Урацил	3′-Уридиловая	Уридин-3′-монофосфат
Гуанин	3′-Гуаниловая	Гуанозин-3′-монофосфат
Цитозин	3′-Цитидиловая	Цитидин-3′-монофосфат
Гипоксантин	3′-Инозиновая	Инозин-3′-монофосфат
Аденин	Дезоксиадениловая	Дезоксиаденозин-5′-монофосфат
Гуанин	Дезоксигуаниловая	Дезоксигуанозин-5′-монофосфат
Тимин	Тимидиловая	Тимидин-5′-монофосфат
Цитозин	Дезоксицитидиловая	Дезоксицитидин-5′-монофосфат

[а] Первые семь соединений – рибонуклеотиды, а последние четыре – дезоксирибонуклеотиды. Все соединения, образующие 3′-фосфаты, дают также 5′-фосфат, дифосфат и трифосфат (как это видно, например, из структурной формулы аденина, приведенной в тексте). Все 5′-монофосфаты способны к образованию дифосфатов и трифосфатов.

[б] Вместо слова «монофосфат» часто пишут и говорят просто «фосфат».

* В названиях нуклеозидов и нуклеотидов атомы пентозы нумеруются цифрами со штрихом, а атомы пурина или пиримидина цифрами без штриха.

Одним из наиболее важных нуклеотидов, участвующих во многих биологических реакциях, является аденозин-5′-фосфат, более известный под названием *аденозинмонофосфата* (АМФ). АМФ служит побочным продуктом реакций, использующих аденозин-5′-трифосфат (АТФ) в качестве источника энергии. Промежуточное соединение в реакциях фосфорилирования представляет собой аденозин-5′-дифосфат (АДФ).

Помимо простых монофосфатов, большую роль в биологических процессах играют *циклические нуклеотиды*, фосфатная группа которых связана с двумя гидроксильными группами пентозного остатка. Самым важным из них является *циклический АМФ* (аденозин-3′,5′-монофосфат) *.

циклический АМФ

27.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ СИНТЕЗЫ НУКЛЕОЗИДОВ

Существуют три основных подхода к синтезу нуклеозидов. Во-первых, нуклеозид можно получить непосредственно из углевода (или его производного) и основания (или его производного); во-вторых, простой N-гликозид можно превратить в нуклеозид, и, в-третьих, из одного нуклеозида можно синтезировать другой.

СИНТЕЗ НУКЛЕОЗИДОВ ПРЯМЫМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ. Нуклеозид можно получить при взаимодействии гликозилгалогенида с алкоксипроизводным основания. Вместо самого основания берут его алкоксипроизводное

* О биологической роли циклического АМФ см. Pastan I., Sci. Amer., 227, 97 (1972).

для того, чтобы, блокировав оксигруппы, оставить в качестве нуклеофильного центра только атом азота. Алкоксигруппа легко превращается в гидроксильную. В приведенном ниже примере гидроксильные группы сахара защищены ацетилированием.

$Ac = CH_3-C(=O)-$

уридин

10. Напишите механизм приведенной ниже реакции

$$\xrightarrow[(-H^{\oplus})]{H_2O} \; + \; C_2H_5OH$$

Если в основании имеются реакционноспособные аминогруппы, его обычно используют в виде *меркурированного* или *хлормеркурированного* производного основания с ацетильной защитой. Примером может служить

получение цитозина.

Bz = —C(=O)C$_6$H$_5$

Ac = —C(=O)CH$_3$

цитозин

11. Назовите продукты следующих реакций:

Ac=CH$_3$CO

СИНТЕЗ НУКЛЕОЗИДОВ ИЗ АМИНОСАХАРОВ. Ниже показана конденсация β-этокси-N-карбэтоксиакриламида с 2,3,5-три-O-бензоил-β-D-рибозиламином, которая после гидролитического отщепления защитных групп дает уридин. Так же как и в предыдущем примере, оксигруппы пентозы здесь ацилированы.

Суммарная реакция:

$$+ \text{EtO—CH=CH—C(=O)—NHCO}_2\text{Et} \xrightarrow{B^{\ominus}}$$

Bz=—C(=O)C$_6$H$_5$; Et=—C$_2$H$_5$

уридин

Механизм:

СИНТЕЗ ОДНОГО НУКЛЕОЗИДА ИЗ ДРУГОГО. Взаимопревращение нуклеозидов может происходить в результате изменения либо углеводного остатка, либо основания, а иногда и их обоих. В приведенных ниже примерах показана наиболее часто применяющаяся модификация основания.

А:

уридин

перенос протона

$\xrightarrow[Pt]{H_2}$

тимидин

Б:

$\xrightarrow{-HBr}$

27.5. СИНТЕЗ НУКЛЕОТИДОВ

Многие реагенты способны превращать оксигруппу в эфир фосфорной кислоты:

$$R{-}OH \longrightarrow R{-}O{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}{-}OH$$

Именно эта реакция лежит в основе получения нуклеотидов из нуклеозидов.

Примером агента, который применяется для синтеза нуклеотидов из нуклеозидов, может служить дибензилхлорфосфат $(C_6H_5CH_2O)_2P(O)Cl$. Он реагирует со всеми оксигруппами сахара; поэтому для того, чтобы реакция шла избирательно по 5′-оксигруппе, необходимо «защитить» 2′- и 3′-оксигруппы, превратив их, например, в кетальные. Чаще всего применяется кеталь ацетона. Пример защиты в общем виде показан ниже.

HOH_2C, O, N—, H, H, H, H, O, O, H_3C, CH_3

защитная группа кеталя

Затем это производное реагирует с фосфорилирующим агентом.

$$(C_6H_5CH_2O)_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{P}{-}Cl + HOCH_2\text{(нуклеозид, защищённый кеталем)} \longrightarrow (C_6H_5CH_2O)_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{P}{-}OCH_2\text{(нуклеозид, защищённый кеталем)}$$

Изопропилиденовую защитную группу удаляют путем мягкого кислотного гидролиза. В результате гидрогенолиза происходит разрыв связей между бензильными группами и кислородным атомом дибензилфосфата.

$$(C_6H_5CH_2O)_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{P}{-}OCH_2\ldots \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \xrightarrow[Pd]{H_2} HO{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle HO}{|}}{P}}{-}OCH_2\ldots\ (HO,\ OH)$$

12. Как можно осуществить показанное ниже превращение, используя любые необходимые для этого реагенты?

27.6. СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

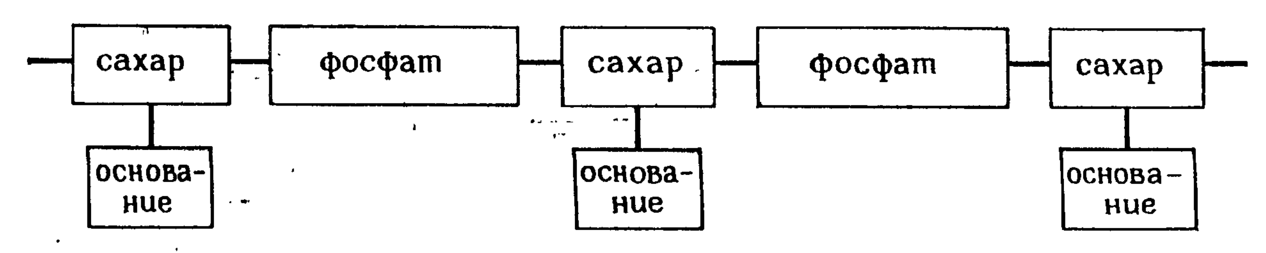
Нуклеиновые кислоты, так же как и другие макромолекулы, должны быть описаны с точки зрения их основной или первичной структуры, различных вспомогательных связей (например, водородных) и макроструктуры. Наше внимание будет сосредоточено на ДНК, так как она изучена лучше, чем РНК.

ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА. Скелет молекул ДНК и РНК представляет собой гетерополимер, состоящий из углеводных и фосфатных остатков.

Рис. 27-2. Участок полимера ДНК.

Фосфатная группа соединяет атом C5′ одного остатка сахара с атомом C3′ другого остатка. Буква **B** обозначает любое из четырех оснований: аденин, гуанин, цитозин или тимин.

К каждому сахару присоединено основание. Участок молекулы ДНК показан схематически на рис. 27-2.



Различия в составе ДНК и РНК можно обнаружить, идентифицируя продукты полного гидролиза этих нуклеиновых кислот. Как видно из табл. 27-3, и ДНК, и РНК содержат аденин, гуанин и цитозин. Однако

Таблица 27-3

Продукты гидролиза нуклеиновых кислот [a]

Нуклеиновая кислота	Основание	Сахар	Кислота
РНК	Аденин	D-Рибоза	Фосфорная
	Гуанин	»	»
	Цитозин	»	»
	Урацил	»	»
ДНК	Аденин	2-Дезокси-D-рибоза	»
	Гуанин	»	»
	Цитозин	»	»
	Тимин	»	»

[a] В таблицу включены только самые распространенные основания.

вместо тимина, который мы встречаем в ДНК, в состав РНК входит урацил. Хотя это и не видно из табл. 27-3, в ДНК количество цитозина равно количеству гуанина, так же как и аденина и тимина (или урацила). Причина этого явления станет ясной из дальнейшего изложения.

13. Нарисуйте структурные формулы аденозина, гуанозина, уридина, цитидина и тимидина.

Чтобы структурные формулы полинуклеотидов выглядели менее громоздкими, чем на рис. 27-2, нуклеозиды аденозин, гуанозин, уридин, цитидин и тимидин обозначают соответственно буквами A, G, U, C и T. Эти же сокращения применяют для самих оснований.

СТРУКТУРА ВЫСШЕГО ПОРЯДКА. Ни одно из крупных научных открытий последних лет не было овеяно такой славой, как начало расшифровки структуры ДНК. Идентификация «гена» классической генетики постепенно приводит к тому, что генетика из чисто биологической науки становится достоянием химии, биохимии, биофизики и других естественных наук. В популярном виде «история ДНК» изложена в интересной книге лауреата Нобелевской премии Джеймса Уотсона *. *Полная* структура хотя бы одной молекулы ДНК все еще не выяснена, может быть, потому, что ее размеры столь велики, а ведь длина молекулы ДНК, например кишечной палочки *Escherichia coli* (бактерии, обитающей в толстой кишке человека), в развернутом виде достигает 1 мм.

Молекула ДНК представляет собой две перекрученные спирали. Это и есть так называемая «двойная спираль», ставшая теперь классической благодаря гипотезе Уотсона и Крика. *Скелетом каждой спирали служит цепь* из чередующихся углеводных и фосфатных остатков, о которой мы говорили выше. Две спирали ориентированы таким образом, что они образуют два

* Уотсон Д. Двойная спираль — М.: Мир, 1973.— *Прим. ред.*

неодинаковых спиральных желобка, идущих параллельно главной спиральной оси (рис. 27-3). Эти желобки заполнены белками (гистонами), которые, по-видимому, участвуют в биологической активации ДНК.

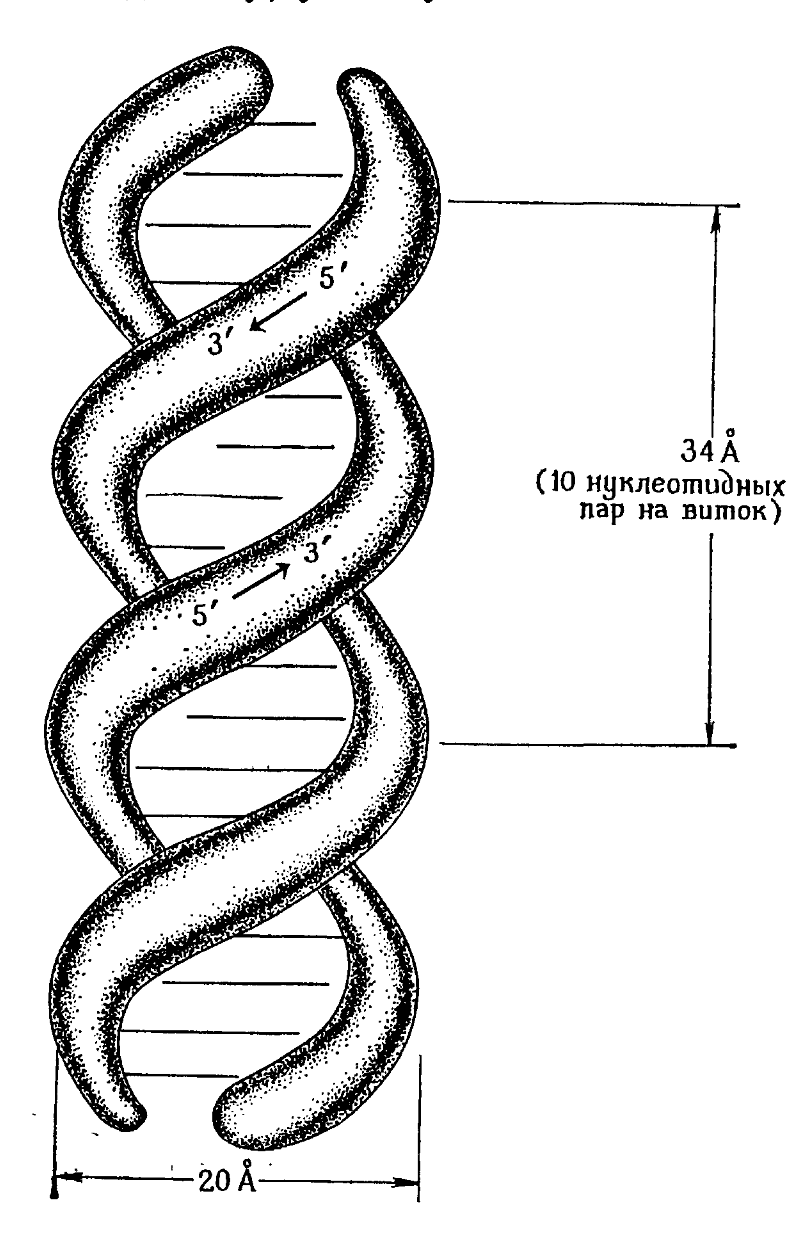


Рис. 27-3. Двойная спираль ДНК по Уотсону и Крику. (*Reithel E. J.*, Concepts in Biochemistry. Copyright 1967 by McGraw-Hill Book Co.)
Один виток спирали содержит десять нуклеотидов и имеет длину около 34 Å.

Полный виток одной нити двуспиральной цепи ДНК включает 10 нуклеотидов. Структура двойной спирали поддерживается в основном вандерваальсовыми силами притяжения, действующими между стопками оснований,

сахар — G — C — сахар
пара оснований гуанина и цитозина (GC)

сахар — A — T — сахар
пара оснований аденина и тимина (AT)

Рис. 27-4. Пары оснований в нуклеиновых кислотах.

а также водородными связями между параллельными основаниями. В силу геометрии молекул аденин образует водородные связи с тимином, а гуанин — с цитозином (рис. 27-4). Этим и объясняется тот факт, что соответствующие

основания встречаются в молекуле ДНК в отношении 1 : 1. Из рис. 27-5 видно, почему две спирали ДНК *комплементарны*: там, где одна из этих

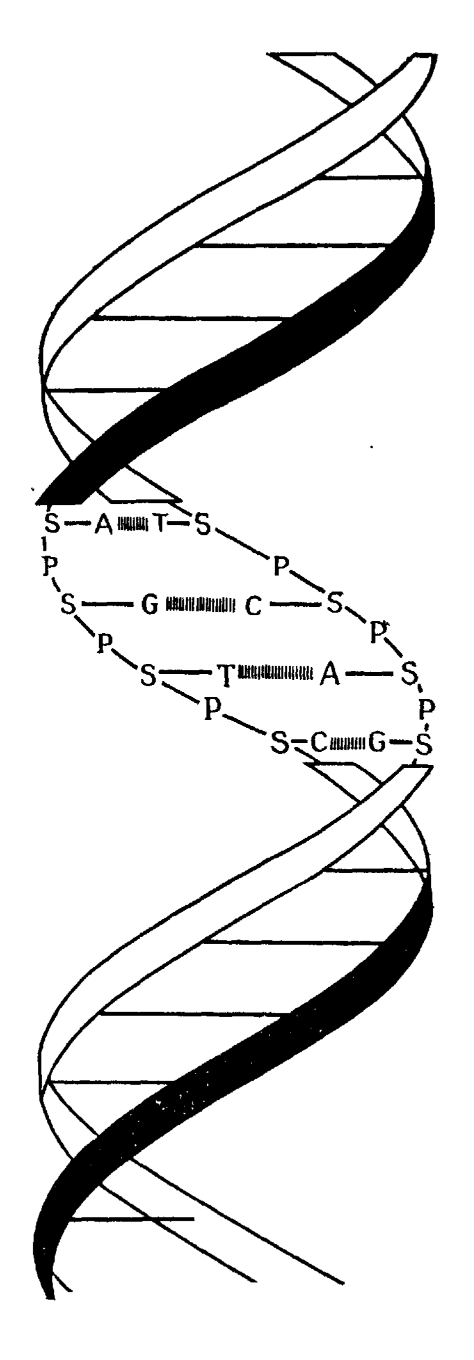


Рис. 27-5. Взаимодействие пар оснований в двойной спирали (*Jones M. M.*, *Netterville J. T. Johnston D. O.*, *Wood J. L.*, Chemistry, Man and Society, W. B. Saunders Company, 1972).

Буквами A,T,G и C обозначены основания, а не нуклеозиды, так как остатки сахаров входят в структуру скелета. Буква S обозначает дезоксирибозу, а буква P — фосфатную группу.

нитей содержит пуриновое основание, другая имеет соответствующее ему пиримидиновое основание. Пользуясь введенными выше сокращениями, пары оснований можно обозначить AT и GC.

27.7. ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА (ДНК) И ГЕНЫ

Гены — это структуры, которые обеспечивают сохранение видов из поколения в поколение путем передачи информации от материнской клетки к дочерней. В каждом полимере ДНК содержится несколько основных единиц генетической информации. Единственной структурной переменной в цепи ДНК, ответственной за хранение информации, является последовательность четырех оснований. Наименьшая единица информации в ДНК — *кодон** — состоит из последовательности трех нуклеотидных остатков. *Кодон контролирует включение данной аминокислоты в определенный белок.*

Хотя подробное рассмотрение «генетического кода» и не входит в задачу этой книги, отметим, что, помимо трех оснований, входящих в состав кодона,

* В оригинале —«антикодон». Однако общепринято триплеты ДНК называть кодонами, что и сделано в переводе. Термин «антикодон» сохранен, как обычно, для тРНК.— *Прим. ред.*

большое значение для кодирования данной аминокислоты имеет также последовательность и порядок считывания информации. Например, триплет С—А—А (считывается слева направо, т. е. в направлении от 5′-конца к 3′-

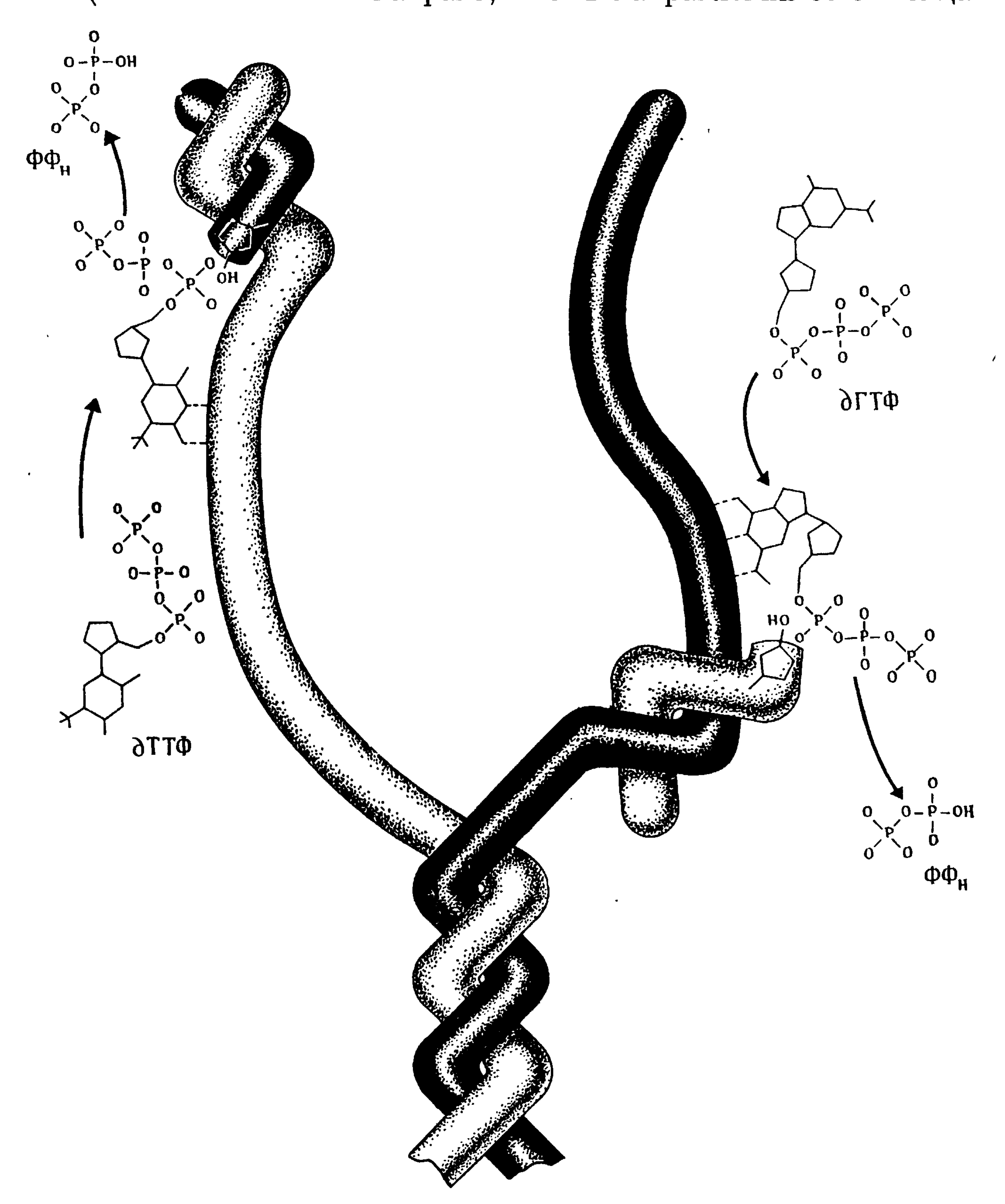


Рис. 27-6. Упрощенное изображение репликации (воспроизведения) ДНК (*McGilvery R. W.*, Biochemistry, W. B. Saunders Company, 1970).

По мере разделения перекрученных цепей исходной молекулы к их основаниям, ставшим теперь доступными, присоединяются комплементарные нуклеозид-5′-трифосфаты, но с противоположных концов двух цепей. При взаимодействии трифосфатов с 3′-оксигруппами предыдущих нуклеотидов в растущих цепях образуются новые 3′,5′-фосфодиэфирные связи и освобождаются молекулы неорганического фосфата. В результате каждая из двух родительских цепей дает начало двойной спирали с новой цепью, когда та становится достаточно длинной. Раньше принято было считать, что раскручивание исходных цепей может происходить только на концах двойной спирали. Сейчас установлено, что эти цепи расходятся в нескольких местах на протяжении всей спирали, а образовавшиеся в каждом месте полинуклеотидные фрагменты соединяются в процессе еще одной реакции (она здесь не показана), давая законченные нити очень большой длины. $ФФ_н$ — неорганический пирофосфат.

концу) в активной нити ДНК кодирует лейцин, последовательность А—А—С определяет валин, а А—С—А—цистеин. Всего возможно 64 (4^3) сочетания триплетов оснований в ДНК, из которых 61—коды аминокислот, так как на долю некоторых аминокислот приходится более одного кодона. Оставшиеся три кодона — ТТА, СТА и ТСА — носят название «бессмысленных» или «терминирующих»: в их задачу входит останавливать синтез белка.

Считывание генетического кода при помощи какого бы то ни было механизма должно начинаться с определенной точки для того, чтобы информация была правильной. Так, например, последовательность CAACAACAACAA кодирует четыре аминокислотных остатка лейцина, если считывание начинается с крайнего левого C (цитидина). Если же оно начинается со следующего нуклеотида (т. е. A), это будет код для трех остатков валина. Наконец, если начинать с третьего слева нуклеотида (тоже A), мы получим последовательность трех цистеиновых остатков.

На самом деле структура ДНК является еще более сложной, так как две составляющие ее полимерные спирали закручены в противоположном направлении; иными словами, они антипараллельны. Если двигаться вдоль обеих спиралей *в одном и том же направлении*, то в одной из них связь между сахарными и фосфатными остатками будет -5′, 3′- 5′, 3′-5′, 3′-, а в другой — -3′,5′-3′, 5′-3′,5′-. *Во время синтеза белка* одна из цепей двойной спирали ДНК служит активным источником информации для клетки, являясь матрицей для образования так называемой **информационной или матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК)**. *При делении клетки* обе нити двойной спирали выступают в роли матриц для синтеза комплементарных молекул ДНК. Таким образом, каждое дочернее ядро после деления содержит по паре нитей ДНК или по нескольку пар этих нитей, которые идентичны родительской ДНК. Этот процесс представлен схематически на рис. 27-6 и более подробно — на рис. 27-7.

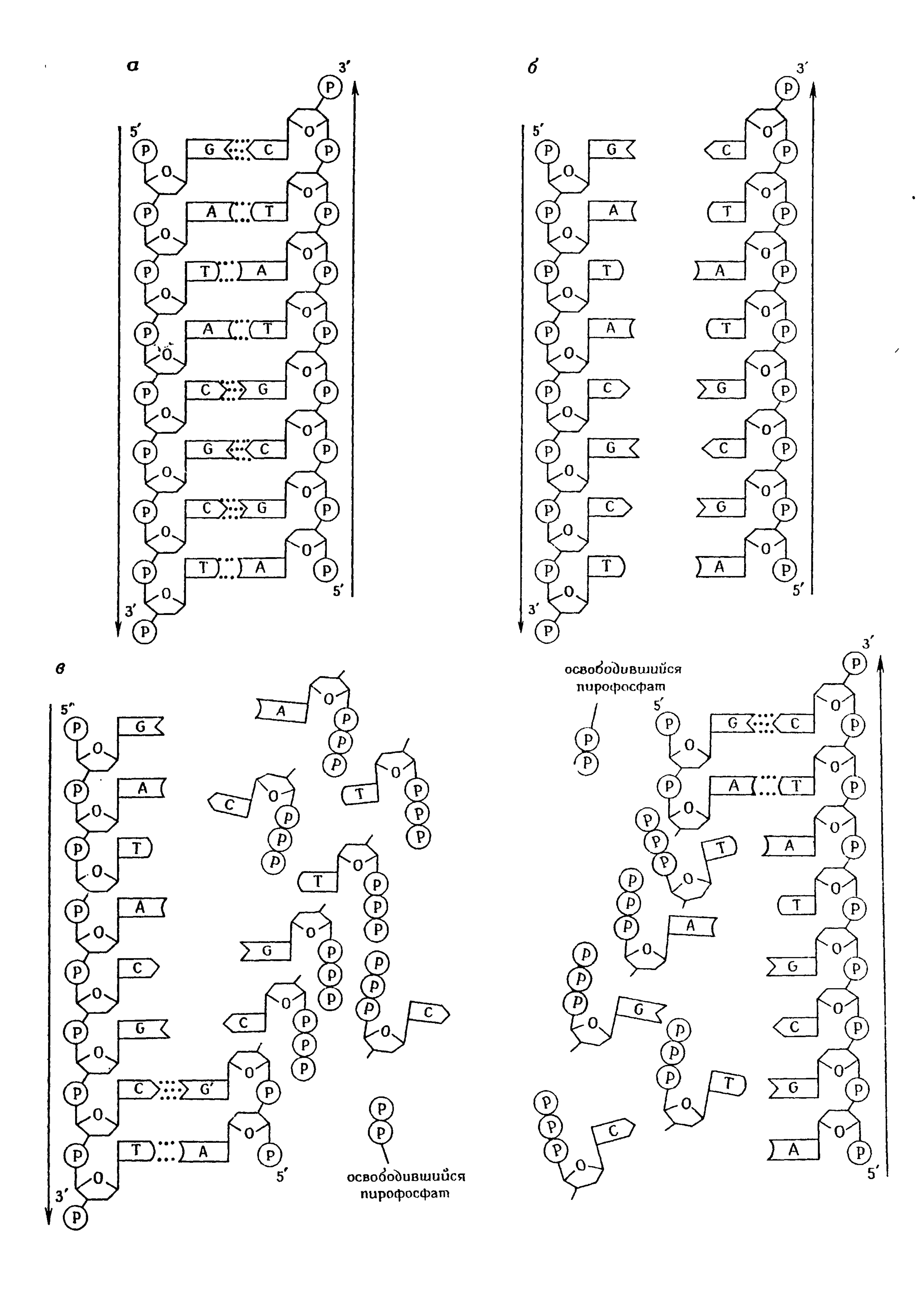
27.8. БИОСИНТЕЗ БЕЛКА

В настоящее время мы знаем три типа РНК, каждый из которых участвует на определенном этапе белкового синтеза. **Матричная, или информационная, РНК** (мРНК) синтезируется на активной спирали ДНК, а затем «мигрирует» из ядра к рибосоме, расположенной в эндоплазменном ретикулуме. Информация, заложенная в ДНК, переписывается на молекулу мРНК во время ее синтеза: рибонуклеотиды, несущие основания, которые комплементарны основаниям ДНК, выстраиваются один за другим вдоль спирали ДНК и присоединяются посредством поликонденсации к концу растущей молекулы мРНК (рис. 27-8).

Генетический код, выраженный триплетными кодонами, может быть записан нуклеотидной последовательностью ДНК или мРНК. Поскольку бо́льшая часть экспериментальной работы была проделана с мРНК, *кодоны* для аминокислот даются в том виде, в каком они встречаются в этой нуклеиновой кислоте (табл. 27-4). Соответствующие им последовательности оснований в ДНК и транспортной РНК (тРНК) называются «антикодонами».

Рибосома (структура из нескольких рибосом носит название *полисомы*) построена из двух субъединиц, различающихся по величине. Основным компонентом каждой субъединицы является специфическая РНК — **рибосомная РНК** (рРНК). В клетках эукариотов рРНК синтезируется на ДНК, расположенной в хромосомах ядрышек. Синтезированная рРНК мигрирует из ядра и делится, образуя две молекулы рРНК, каждая из которых связана с одной из двух субъединиц рибосомы. Функция рРНК сводится, очевидно, к тому, что она способствует присоединению мРНК к ферментам, катализирующим образование пептидной связи.

Третий тип РНК — **транспортная РНК** (тРНК), которая связывается со специфическими аминокислотами (каждой аминокислоте соответствует своя тРНК) в цитоплазме, давая комплекс **аминоацил-тРНК** (рис. 27-9). Позднее данный комплекс аминоацил-тРНК соединяется с тем участком молекулы мРНК, уже связанной с рибосомой, который кодирует именно эту


а
б
в
3'
5'
P
O
G
C
A
T
освободившийся пирофосфат

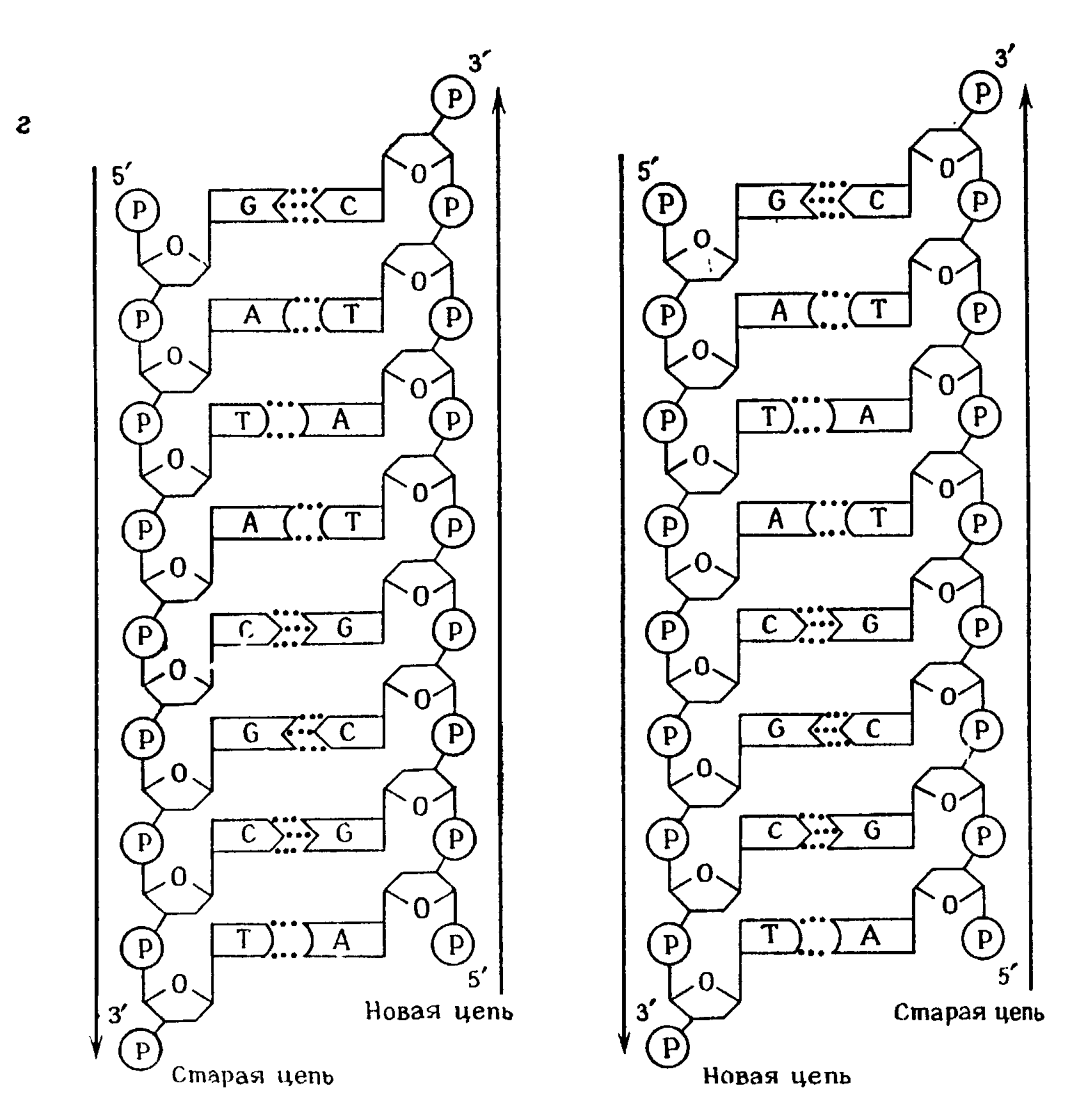


Рис. 27-7. Более точное изображение репликации ДНК. (Воспроизведено с разрешения Macmillan Publishing Co., Inc., из Chemical Biology by J. Ramsey Bronk. Copyright © 1973, J. Ramsey Bronk.)

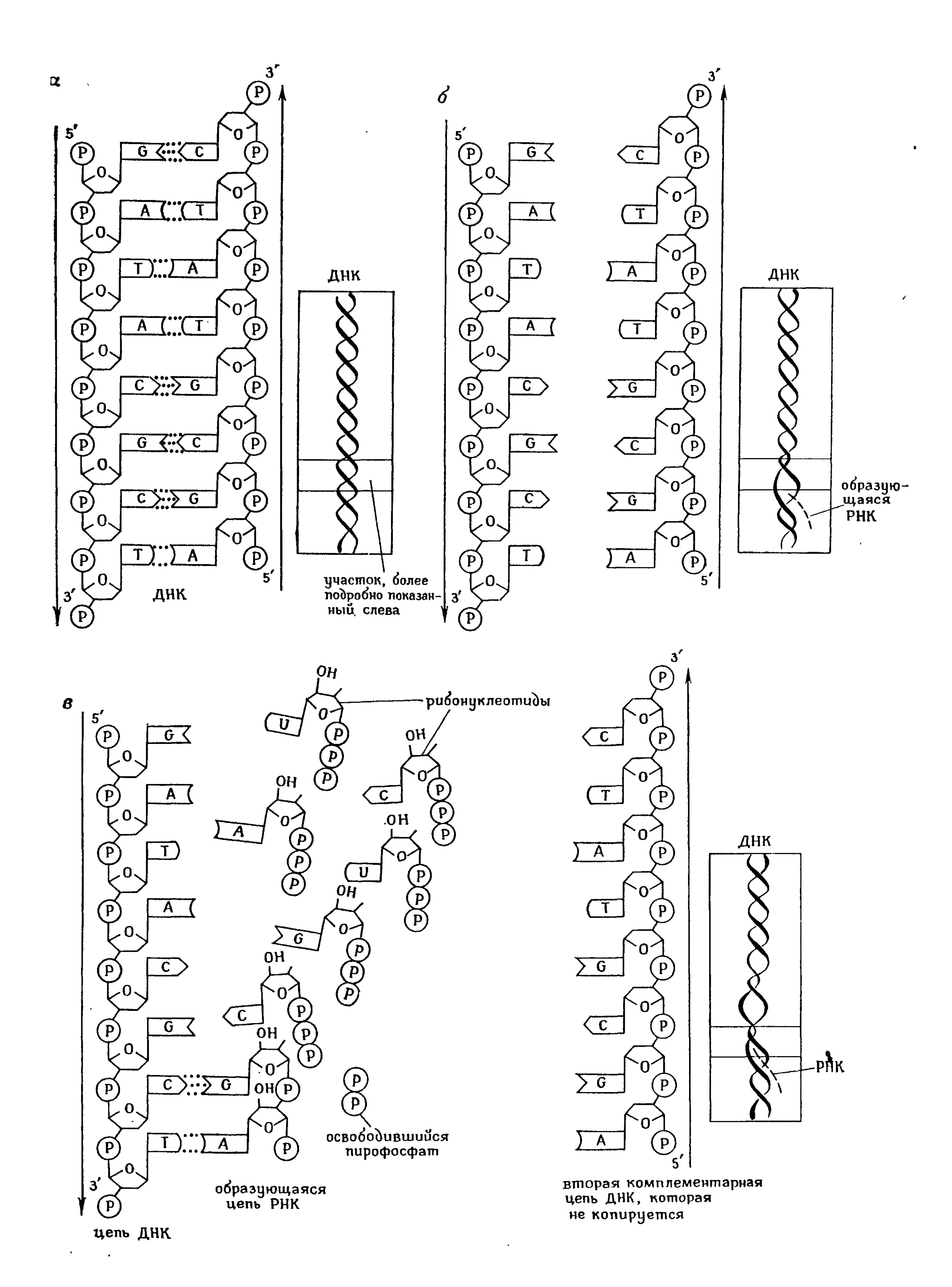
Как известно, ДНК построена из двух антипараллельных цепей. Следовательно, образование двух новых нитей в процессе репликации должно происходить с противоположных концов старых цепей, поскольку новые полинуклеотидные нити синтезируются путем последовательного присоединения дезоксирибонуклеозид-5′-трифосфатов к 3′-оксигруппам нуклеотидов, стоящих на концах новых цепей. *а* — участок двойной спирали ДНК перед репликацией; *б* — цепи спирали расходятся в том месте, где будет проходить репликация; *в* — новые цепи пристраиваются с противоположных концов старых нитей; *г* — по окончании репликации образуются два совершенно одинаковых двуспиральных участка ДНК, каждый из которых включает одну старую и одну новую нить. (А — аденин, С — цитозин, G — гуанин, Т — тимин, Р — фосфат.)

Таблица 27-4

Кодоны матричной РНК для некоторых аминокислот

Аминокислота	Кодоны [a]
Фенилаланин	UUU UUC
Лейцин	UUA UUG CUU CUC CUA CUG
Изолейцин	AUU AUC AUA
Валин	GUG GUA GUU GUC
Метионин	AUG
Серин	AGU AGC UCU UCC UCA UCG
Пролин	CCU CCC CCA CCG
Треонин	ACU ACC ACA ACG
Аланин	GCC GCA GCG GCU
Глицин	GGU GGC GGA GGG
Триптофан	UGG
Цистеин	UGU UGC
Лизин	AAA AAG
Глутаминовая кислота	GAA GAG
Глутамин	CAA CAG

[a] А — аденин, С — цитозин, G — гуанин, U — урацил.


а
5'
3'
ДНК
участок, более подробно показанный слева
б
образующаяся РНК
в
рибонуклеотиды
освободившийся пирофосфат
образующаяся цепь РНК
цепь ДНК
вторая комплементарная цепь ДНК, которая не копируется
РНК

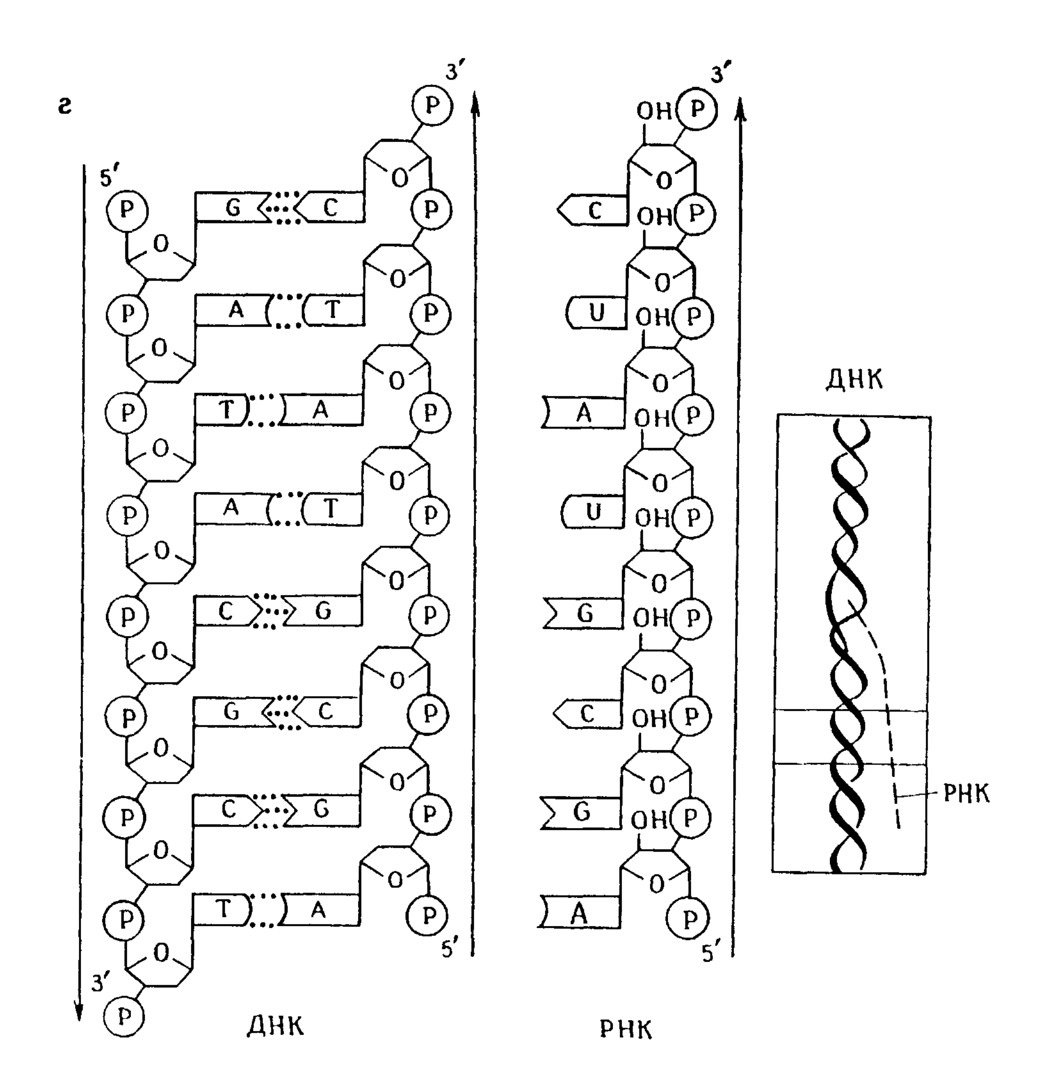


Рис. 27-8. Схематическое изображение синтеза РНК по матрице ДНК. (Воспроизведено с разрешения Macmillan Publishing Co., Inc., из Chemical Biology by J. Ramsey Bronk. Copyright © 1973, J. Ramsey Bronk.)

В соответствии с механизмом синтеза участок ДНК должен сначала стать односпиральным: только после этого он способен служить матрицей для образования РНК, катализируемого ферментом *РНК-полимеразой*. На небольших рисунках в рамках с правой стороны показано, как информация постепенно транскрибируется с двойной спирали ДНК (точнее, с одной из двух разделившихся ее цепей) на молекулу РНК. *а* — участок двойной спирали ДНК перед транскрипцией; *б* — цепи спирали расходятся в том месте, где будет происходить транскрипция; *в* — образование молекулы РНК, комплементарной одной из нитей ДНК; *г* — по окончании транскрипции восстанавливается исходная двухспиральная структура ДНК.

аминокислоту. Вслед за ним к соседнему участку молекулы мРНК присоединяется второй комплекс аминоацил-тРНК, и соответствующий фермент катализирует образование пептидной связи между этими двумя аминокислотами. После включения аминокислоты тРНК, которая транспортировала ее к рибосоме, освобождается и диффундирует от рибосомы в поисках другой молекулы той же аминокислоты для включения ее в белок на последующих этапах синтеза. Процесс продолжается до тех пор, пока терминирующий кодон не даст команду к прекращению синтеза (рис. 27-10, 27-11 на стр. 491—492).

---

14. Как можно синтезировать показанное ниже соединение, используя в качестве органических исходных веществ только бензол и этанол?

$$HO_2C{-}CH(NH_2)CH_2{-}C_6H_4{-}OCH_3$$

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ ИЗМЕНЕНИЕМ КОДОНА. Теперь мы можем перевести термин **«мутация»** на молекулярный язык. Любое изменение в кодоне приведет к мутации, причем многие мутации гибельны для организма. Лучше всего изучены мутации, которые вызывают изменение структуры гемоглобина.

аминокислота

АТФ

аминоацил-АМФ

регенерация АТФ путем окислительного фосфорилирования

тРНК

АМФ

аминоацил-тРНК

Рис. 27-9. Образование комплекса аминоацил-тРНК (*McGilvery R. W.*, Biochemistry; copyright © 1970, W. B. Saunders Company, Philadelphia).

Данная аминокислота реагирует с аденозинтрифосфатом (наверху), в результате чего освобождается молекула пирофосфата и образуется аминоациладенозинмонофосфат — смешанный ангидрид карбоновой и фосфорной кислот. Затем аминоацильная группа переносится на гидроксил концевого рибозного остатка соответствующей тРНК (ниже справа). На рисунке аминоацильная группа соединена с кислородным атомом в положение 3′ (внизу в центре), но на самом деле существует равновесие между 2′- и 3′-положениями. Освободившаяся молекула АМФ (посередине слева) в результате фосфорилирования регенерирует исходный АТФ.

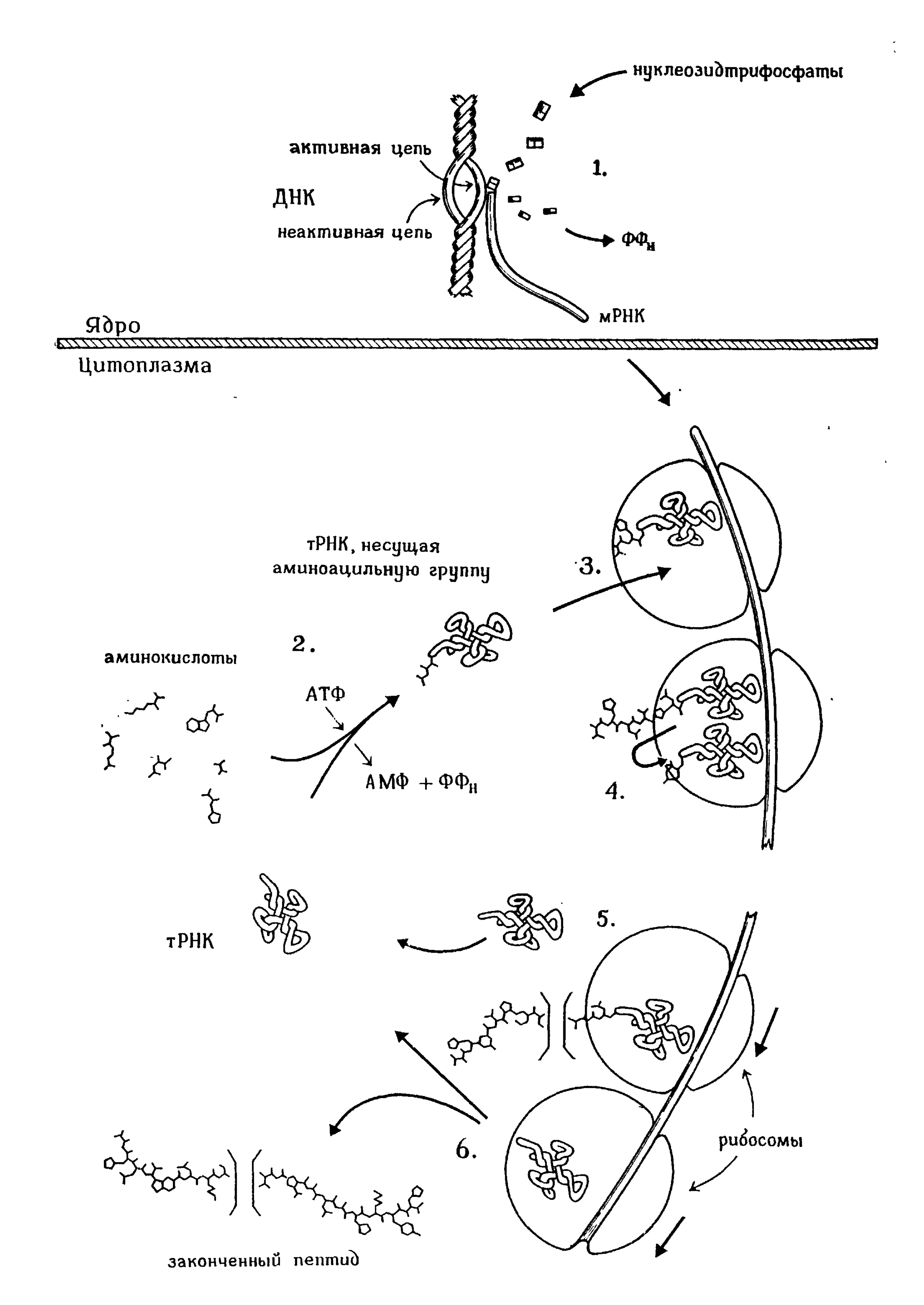


Рис. 27-10. Схематическое изображение синтеза белка (*McGilvery R. W.*, Biochemistry; copyright © 1970, W. B. Saunders Company, Philadelphia).

Стадия 1. Цепи двойной спирали ДНК в ядре расходятся, и одна из них служит матрицей для образования мРНК из нуклеозидтрифосфатов, которые присоединяются к растущей цепи мРНК, освобождая неорганический пирофосфат (верхняя часть рисунка). Синтезированная мРНК переходит в цитоплазму, нанизывает на себя рибосомы, давая полисому, и функционирует в качестве матрицы для синтеза белка (нижняя часть рисунка).

Следующие стадии для ясности показаны на отдельных рибосомах, хотя на самом деле они последовательно повторяются на всех рибосомах. Чем дальше вдоль цепи мРНК продвинулась рибосома, тем длиннее будет образующаяся на ней пептидная цепь.

Стадия 2. Тем временем аминокислоты соединяются в цитоплазме со специфическими молекулами тРНК. В реакции участвует АТФ, из которого образуются АМФ и $ФФ_н$.

Стадия 3. Образовавшиеся комплексы аминоацил-тРНК диффундируют к полисоме, где уже растет пептидная цепь, связанная с другой, присоединившейся раньше молекулой тРНК. Новая тРНК, несущая очередной остаток аминокислоты (в данном случае лейцина) для растущего пептида, обладает соответствующей конфигурацией для того, чтобы дать комплекс с мРНК на рибосоме.

Стадия 4. Как только новая тРНК встала на место, пептидная цепь переносится на аминогруппу аминокислоты, принесенной этой тРНК, так что цепь удлинится теперь на один остаток.

Стадия 5. После переноса та тРНК, которая раньше была связана с рибосомой, уже не несет пептидной цепи. Эта тРНК отрывается от рибосомы и переходит в цитоплазму, где находятся молекулы других тРНК. Теперь она может транспортировать другую молекулу присущей ей аминокислоты. Рибосома же передвигается вдоль цепи мРНК на расстояние, позволяющее присоединиться следующей аминокислоте.

Стадия 6. Стадии *3*, *4* и *5* повторяются. По мере присоединения каждого аминокислотного остатка рибосома передвигается вдоль молекулы мРНК. Когда рибосома доходит до конца молекулы, синтез пептида закончен и он переходит в цитоплазму. Рибосома тоже сходит с молекулы мРНК и может теперь соединиться с началом цепи другой мРНК (на рисунке не показано).

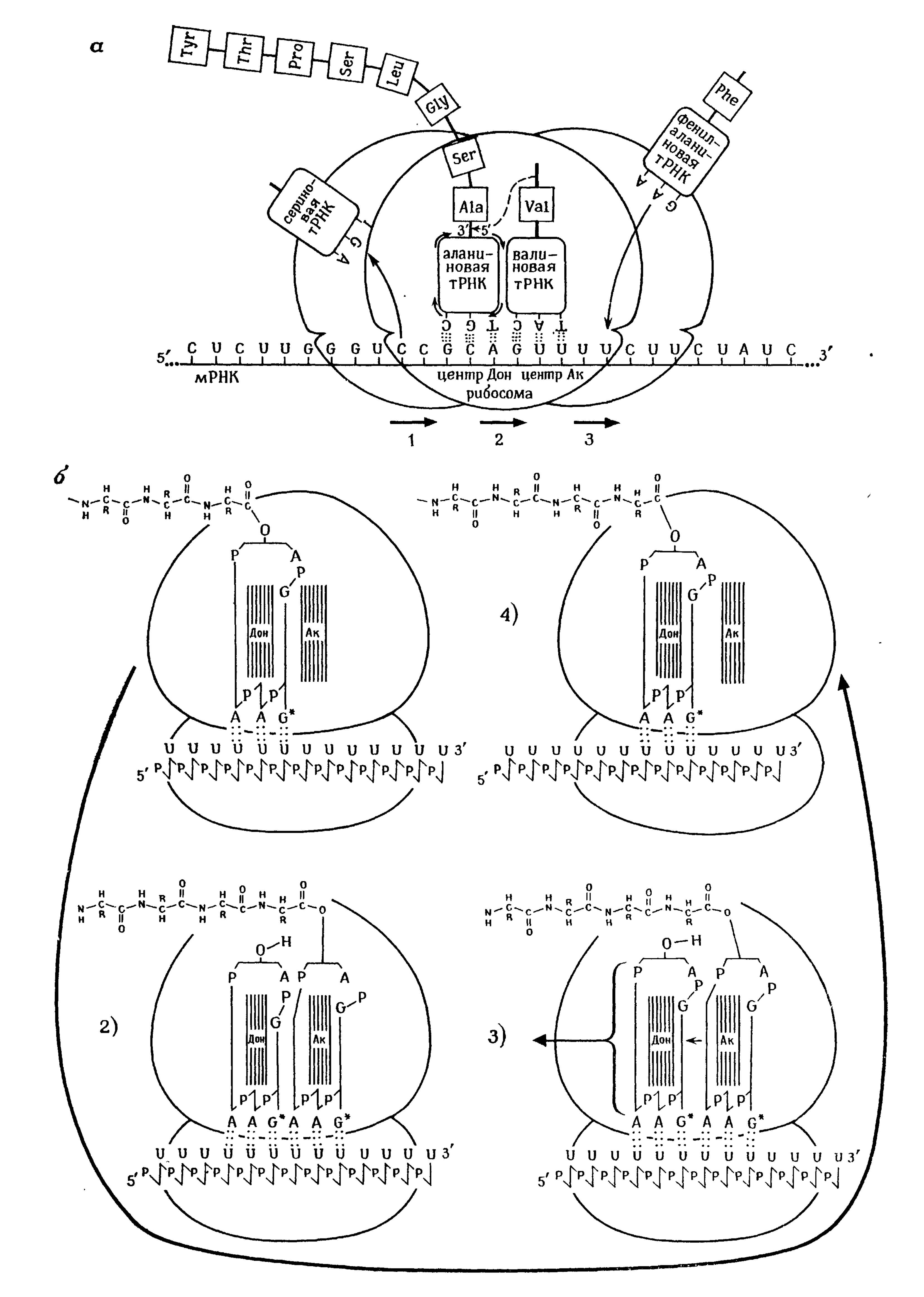


Рис. 27-11. Синтез белка из молекул аминоацил-тРНК на рибосоме. (Воспроизведено с разрешения Macmillan Publishing Co., Inc., из «Chemical Biology» by J. Ramsey Bronk; Copyright © 1973, J. Ramsey Bronk.)

а — схематическое изображение того, каким образом аминокислотная последовательность растущей пептидной цепи определяется последовательностью оснований в молекуле мРНК, которая служит матрицей для синтеза этого белка. Цепь мРНК двигается налево, и по мере присоединения каждой новой аминокислоты полипептидная цепь переносится с тРНК, связанной с донорным центром (Дон), на новую аминоацил-тРНК, соединившуюся с акцепторным центром (Ак); *б* — схема удлинения пептидной цепи, если матрицей служит искусственная мРНК — поли (U). Третье основание в антикодоне фенилаланиновой тРНК отмечено звездочкой (G*), так как оно образует пару не с С, а с U. Это вполне возможно, поскольку антикодон узнает триплет UUU так же хорошо, как и триплет UUC. 1) Начало цикла — с донорным центром связана пептидил-тРНК. 2) К акцепторному центру присоединяется фенилаланил-тРНК, и пептид переносится на свободную аминогруппу этого комплекса. 3) Первая тРНК, ставшая теперь свободной, отделяется от донорного центра. 4) Конец цикла — пептидил-тРНК перемещается от центра Ак к центру Дон, а цепь мРНК передвигается при этом на один кодон влево.

Гемоглобин переносит кислород из легких к тканям. Он построен из четырех пептидных субъединиц — двух α-глобинов и двух β-глобинов; каждый глобин связан с гемом. Структура гемоглобина показана в виде

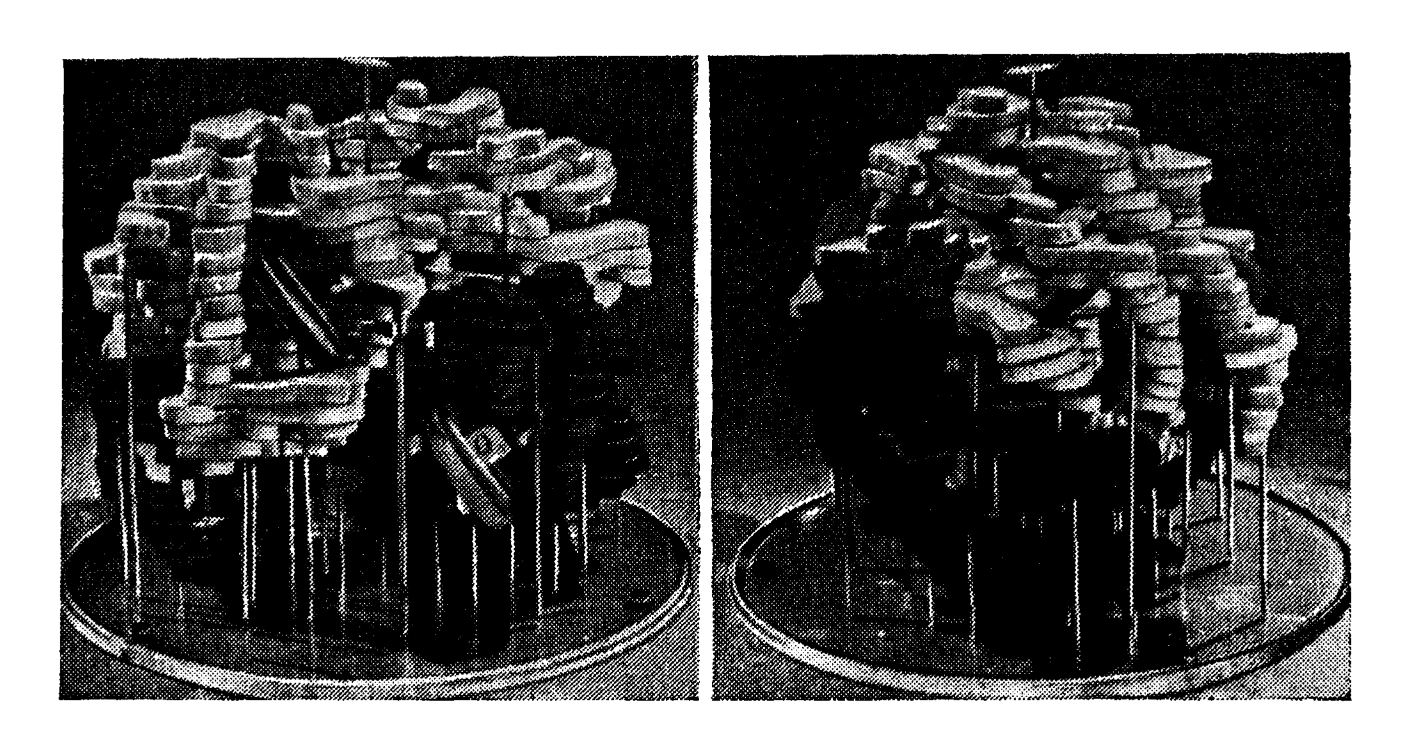


Рис. 27-12. Слева — полное изображение молекулы гемоглобина. Серые диски обозначают группы гема. Справа — та же молекула гемоглобина с другой стороны. (*Perutz M. F.*, Science, **140**, 863 (1963); Copyright 1963 by the American Association for the Advancement of Science.)

модели на рис. 27-12. Все известные генетические изменения в биосинтезе гемоглобина затрагивают глобин, а не гем.

порфирин

гем (комплекс Fe^{2+} и протопорфирина)

У человека было обнаружено свыше 50 аномальных разновидностей гемоглобина. В одной из них остаток глутаминовой кислоты в каждой из β-цепей замещен остатком валина. Столь ничтожное, казалось бы, изменение снижает ионный заряд молекулы и степень диссоциации между гемом и глобином. Пониженная полярность облегчает, по-видимому, кристаллизацию несимметричных молекул гемоглобина, не содержащих кислород, заставляя эритроциты принимать несвойственную им форму. Такие эритроциты быстро разрушаются селезенкой, что приводит к гемолитической анемии. Эта *молекулярная болезнь* (термин введен Л. Полингом) известна под названием *серповидноклеточной анемии*.

Гемоглобин здорового человека:	val-his-leu-threo-pro-*glu*-glu-lys
Гемоглобин человека, страдающего серповидноклеточной анемией:	val-his-leu-threo-pro-*val*-glu-lys
	N-концевые аминокислоты β-цепи

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Антикодон. Последовательность трех нуклеотидов тРНК, которая (если ее считывать в нужном направлении) определяет аминокислоту в синтезе пептидов.

Антиметаболит. Молекула, обладающая структурным сходством с субстратом фермента и конкурирующая с ним за фермент. Образующееся в результате соединение не используется организмом. Антиметаболиты часто применяются для лечения рака.

Барбитураты. Производные барбитуровой кислоты. Применяются в качестве лекарственных средств, оказывающих общее успокаивающее и снотворное действие на центральную нервную систему.

Гипертиреоз. Повышенная активность щитовидной железы.

Гистоны. По современным представлениям, это основные белки, связанные с двойной спиралью ДНК и контролирующие репликацию нуклеиновых кислот.

Грудная жаба. Болезнь, вызванная спазмом коронарных артерий, что препятствует поступлению кислорода в мышечные ткани сердца. Не приводит к смертельному исходу.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Полинуклеотид, несущий генетическую информацию. Сахарным компонентом полимерного скелета служит 2-дезоксирибоза.

Кодон. Последовательность трех нуклеотидов ДНК, которая (если ее считывать в нужном направлении) кодирует определенную аминокислоту. Кодон и антикодон для данной аминокислоты комплементарны.

Матричная, или информационная, РНК (мРНК). Полинуклеотид, который передает информацию от ДНК в ядре к рибосомам вне ядра.

Нуклеозид. N-Гликозид, сахарным компонентом которого является рибоза или дезоксирибоза, а агликоном служит пиримидиновое или пуриновое производное.

Нуклеотид. Фосфорный эфир нуклеозида. Нуклеотид представляет собой основную повторяющуюся субъединицу нуклеиновых кислот (полинуклеотидов).

Полинуклеотид. Синоним нуклеиновой кислоты. Полимер, построенный из нуклеотидов, которые могут содержать разные основания, но обязательно один и тот же сахарный остаток.

Рибонуклеиновая кислота (РНК). Полинуклеотиды, контролирующие синтез белков. В зависимости от выполняемой ими функции рибонуклеиновые кислоты относят к трем классам или типам: 1) матричные, или информационные, РНК (мРНК), 2) рибосомные РНК (рРНК) и 3) транспортные РНК (тРНК). Сахарным компонентом нуклеотидов во всех РНК служит рибоза.

В 1968 г. Р. Холли был удостоен Нобелевской премии за установление структуры аланиновой тРНК дрожжей. Поскольку молекулы тРНК отличаются сравнительно небольшими размерами, многие лаборатории заняты выяснением полной структуры различных транспортных рибонуклеиновых кислот.

Рибосома. Рибосомы всех клеток построены, как правило, из двух субъединиц различной величины, в «промежутке» между которыми и протекает синтез белков (рис. 27-11). Рибосомы прокариотов состоят на 60% из рРНК и на 40% из белка, а рибосомы эукариотов примерно на 50% из рРНК и на 50% из белка. Рибосомы встречаются в различных местах клетки. Нередко они соединяются подобно цепочке бус, образуя так называемую полисому — группу рибосом, одновременно связанных с данной молекулой РНК.

Рибосомная РНК (рРНК). РНК, обнаруженная в рибосомах. Ее функция в белковом синтезе выяснена не столь хорошо, как та роль, которую играют в синтезе пептидов мРНК или тРНК.

Транспортная РНК (тРНК). Старое название — растворимая РНК. Рибонуклеотид, который переносит соответствующую аминокислоту к рибосоме в определенный момент синтеза белка, образуя с ней эфир — так называемый комплекс аминоацил-тРНК. Роль комплекса заключается, по-видимому, в «активации» аминокислоты для синтеза белка.

Эндоплазменный ретикулум. Система трубочек, пронизывающая клеточную цитоплазму.

Ядрышко. Небольшая структура внутри клеточного ядра. Ядрышко почти целиком состоит из РНК.

ЗАДАЧИ

15. Приведите примеры каждого из следующих понятий:

а) рибонуклеиновая кислота
б) дезоксирибонуклеиновая кислота
в) рибозид
г) дезоксирибозид
д) нуклеозид
е) нуклеотид
ж) барбитурат
з) N-гликозид
и) двойная спираль
к) цистрон
л) кодон
м) антикодон
н) молекулярная болезнь

16. Нарисуйте структуру следующих соединений:

а) пиримидин (включая схему с пронумерованными атомами)
б) пурин (включая схему с пронумерованными атомами)
в) 2-дезокси-D-рибоза
г) D-рибоза
д) барбитуровая кислота
е) фенобартитал
ж) нембутал
з) уридин
и) урацил
к) аденин
л) аденозин
м) аденозинмонофосфат
н) 2′-адениловая кислота
о) кофеин
п) аденозинтрифосфат

17. Напишите реакции синтеза приведенных ниже соединений, исходя из ациклических веществ по вашему выбору.

а) фенобарбитал
б) нембутал
в) барбитуровая кислота
г) гипоксантин

18. Напишите механизм следующей реакции:

$$\text{(2-хлорметил-пиримидин-2-он: Cl, N, N, O)} \xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3} \text{(пиридин: } CH_2CN\text{, N)} + CH_3O{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OCH_3$$

*19**. Как можно при помощи спектроскопии идентифицировать немеченые образцы теофиллина, теобромина и кофеина?

20. Почему основания в ДНК и РНК содержатся в кетоформе, а не в енольной форме?

21. Назовите основное структурное различие между ДНК и РНК.

22. Перечислите черты сходства и различия между тремя типами РНК.

23. а) Чем нуклеозид отличается от нуклеотида? б) Чем бы рибозид отличался от рибoтида? в) В каком отношении рибозид напоминал бы риботид?

24. Из трех возможных монооксипиридинов только 3-оксипиридин ведет себя как положено фенолу. Почему?

25. В табл. 27-4 представлены кодоны для некоторых аминокислот. Напишите кодоны (в ДНК) для валина, лейцина и глицина. (Напоминаем, что огромное значение имеет порядок считывания информации.)

26. Что обозначено пунктиром в структурах на рис. 27-7?

27. Чему равно наименьшее число нуклеотидов, которые должны быть изменены или неправильно считаны для того, чтобы вместо обычного гемоглобина (HbA) образовался глобин, характерный для серповидноклеточной анемии (HbS)?

28. Терминирующими антикодонами служат TTA, CTA и TCA. Напишите соответствующие им кодоны в мРНК. (Напоминаем, что и кодоны, и антикодоны считываются в направлении от 5′-конца к 3′-концу.)

29. Из трех букв в кодоне или антикодоне две играют, по-видимому, более важную роль в определении специфичности, чем третья. Пользуясь табл. 27-4, скажите, какая — первая, вторая или третья — буква кода имеет наименьшее значение в этом отношении.

30. Чем объясняется на молекулярном уровне серповидноклеточная анемия? Откуда происходит название этой болезни?

---

* Решение этой задачи требует знания спектроскопии.

31. Почему в приведенной ниже реакции образуется соединение А, а не Б?

$Ac = -C(=O)CH_3$

А

а не

Б

32. При гидролизе «циклического АМФ» (разд. 27.3) разбавленным раствором NaOH образуется гораздо больше аденозин-3′-фосфата, чем аденозин-5′-фосфата. Почему?

28. ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ, УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ

28.1. ВВЕДЕНИЕ

Одна из задач, стоящих перед многими химиками,— определение структуры новых соединений. Для доказательства структуры используют химические и инструментальные методы. Обсуждению некоторых инструментальных методов и посвящаются настоящая и следующая главы.

Существуют четыре инструментальных метода, которые химик (причем не только химик-органик) обычно использует для установления структуры соединения: инфракрасная (ИК) спектроскопия, ультрафиолетовая (УФ) спектроскопия, масс-спектрометрия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Эти методы можно использовать по отдельности, хотя обычно для доказательства структуры неизвестного соединения предпочитают иметь данные, полученные с помощью нескольких методов. По каждому из четырех перечисленных методов было написано много книг, однако вследствие почти универсальной применимости спектроскопии ЯМР как главного инструмента структурных исследований только этому методу будет посвящена отдельная глава (гл. 29). Остальные три метода (ИК-, УФ- и масс-спектрометрия) рассмотрены в этой главе.

Нужно отчетливо представлять себе, что объем, отведенный в этой книге определенному методу, не может отразить ни относительного, ни абсолютного значения данного метода для химика при определении строения конкретного соединения. Часто природа изучаемого соединения определяет выбор метода, который нужно использовать для установления его строения. Например, нерастворимые соединения гораздо легче исследовать при помощи метода инфракрасной спектроскопии, чем спектроскопии ЯМР.

Начиная с гл. 6 почти все главы книги заканчиваются обсуждением спектральных данных. Это сделано для того, чтобы материал аналитического характера наряду с иллюстративными спектрами можно было использовать при обсуждении свойств различных функциональных групп. Гл. 28 и 29 содержат основные сведения об этих спектральных методах. Студенту, приступающему к изучению спектроскопических разделов предыдущих глав, рекомендуется предварительно прочитать соответствующий текст из этих двух глав.

28.2. ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЙ СПЕКТР

Электромагнитный спектр состоит из нескольких различных «типов» излучения, включая *ультрафиолетовое* и *инфракрасное* излучения, а также *радиоволны*. Типы излучения различаются по своим **длинам волн** (расстояние между двумя соседними гребнями волны) и по своим **частотам** (числу волн, проходящих через данную точку в единицу времени).

Скорость распространения электромагнитных волн является константой, обычно обозначаемой как *c*. Численное значение этой константы, т. е. ско-

32—01001

рость света в вакууме, составляет $3 \cdot 10^{10}$ см/с. Хотя скорость света постоянна, его частота и длина волны могут быть переменными. Если частота выражена как число «колебаний» за секунду (циклов в секунду) или в герцах, то справедливо следующее соотношение между скоростью света, его частотой и длиной волны:

$$c = \lambda \nu$$

где c — скорость света ($3{,}0 \cdot 10^{10}$ см/с), λ — длина волны (см), ν — частота [в циклах за секунду, или в герцах (Гц)].

Из этого уравнения следует, что существует обратно пропорциональная зависимость между частотой и длиной волны. *С увеличением частоты длина волны уменьшается.*

Данной частоте электромагнитного излучения отвечает энергия, определяемая следующим уравнением:

$$E = h\nu$$

где E — энергия (в эргах), h — постоянная Планка ($6{,}62 \cdot 10^{-27}$ эрг·с), ν — частота * (в герцах).

Отсюда следует, что энергия электромагнитного излучения находится в прямой зависимости от его частоты. С увеличением частоты излучения

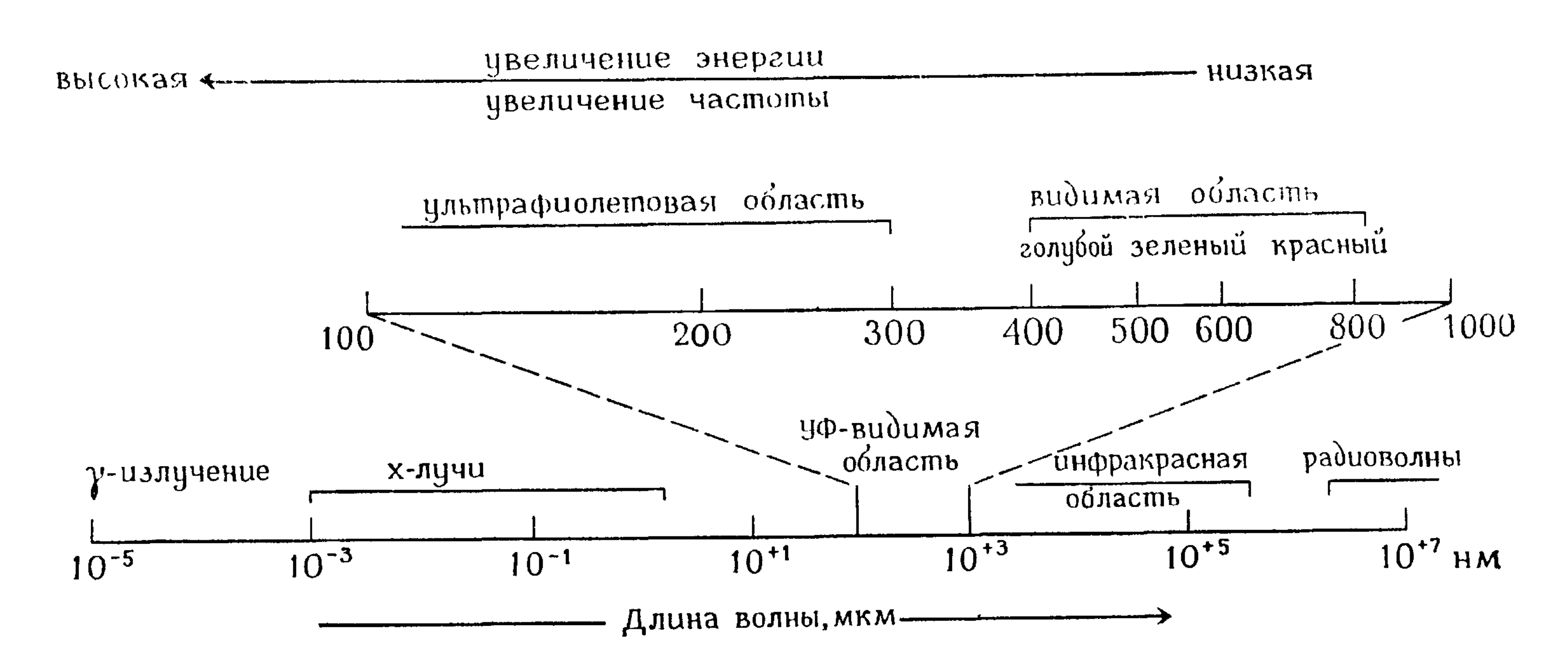


Рис. 28-1. Электромагнитный спектр. *Точные* значения длин волн, отделяющих одну область от другой, достаточно произвольны. Длина волны возрастает слева направо, а частота и энергия возрастают справа налево. (Из работы: *Moore J. A.*: Elementary Organic Chemistry. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1974.)

возрастает и его энергия (с увеличением длины волны излучения его энергия падает).

Излучения, соответствующие различным областям спектра, характеризуются разными длинами волн (и частотами). Поэтому эти излучения должны иметь разные энергии.

Основные области электромагнитного спектра показаны на рис. 28-1. Некоторые обозначения и единицы, используемые для описания электромагнитного излучения, представлены в табл. 28-1.

---

* Здесь и ниже автор имеет в виду минимальную (элементарную) энергию электромагнитного излучения данной частоты (квант энергии).— *Прим. перев.*

Таблица 28-1

Определения и единицы измерения [a]

Величина и ее размерность	Определение
Длина волны (λ) [б]	
Å	*Ангстрем*; 1 Å $= 10^{-10}$ м
мкм	Микрометр (прежнее название — микрон); 1 мкм $= 10^{-6}$ м $= 10^4$ Å
нм	*Нанометр* (прежнее название — миллимикрон); 1 нм $= 10^{-9}$ м $= 10$ Å
Частота (ν)	
Гц	Герц (прежнее название — циклы за секунду)
$см^{-1}$	Волновое число; равно величине, обратной длине волны, выраженной в сантиметрах (т. е. числу волн, укладывающихся на 1 см). Например, 10^{-3} см $\rightarrow$ 1000 $см^{-1}$

[a] Предпочтительными являются единицы Международной системы (СИ). J. Chem. Doc., 11, 3 (1971).

[б] В литературе по ИК-спектроскопии наряду с волновыми числами все еще широко употребляемой единицей остается микрон (мкм). В этой главе будут использоваться только волновые числа.

---

1. Энергия может быть выражена в калориях или килокалориях. Учитывая, что одна калория составляет $4{,}184 \cdot 10^7$ эрг, рассчитайте энергию (в калориях), соответствующую излучению с длиной волны (а) 10 см; (б) 100 см; (с) 1000 см.

2. Выразите каждую из следующих величин в нанометрах

а) 1 м г) 3,67 см
б) 10^3 м д) $1{,}3 \cdot 10^{-4}$ м
в) 0,025 м

3. Один ангстрем (1 Å) равен 10^{-10} м. Определите, какой области спектра соответствует излучение с каждой из следующих длин волн. (Для первой длины волны дан ответ.)

а) 2000 Å (ультрафиолетовая область) г) 6000 Å
б) 3000 Å д) 12 000 Å
в) 4000 Å

Молекулы поглощают энергию во всем спектре, однако последствия этого оказываются поразительно различными в зависимости от области спектра. Поглощение рентгеновских лучей, несущих большую энергию, обычно приводит к разрыву нескольких связей, тогда как поглощение радиоволн, несущих сравнительно небольшую энергию, проявляется лишь в незначительных временных изменениях субатомных частиц. Увеличение энергии молекулы (ΔE) в результате поглощения излучения определяется соотношением

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda,$$

где h — постоянная Планка ($6{,}62 \cdot 10^{-27}$ эрг·с), ν — частота поглощенного излучения (Гц), c — скорость света ($3 \cdot 10^{10}$ см/с), λ — длина волны поглощенного излучения (см).

Следует иметь в виду, что существуют два способа представления частоты электромагнитного излучения.

Один из этих способов (уже использованный нами) заключается в том, что частоту излучения выражают в герцах и иногда называют «истинной» частотой. Однако нередко химики называют частотой другую величину, кото-

рая не является истинной частотой, а *пропорциональна* ей. Это *обратная длина волны* (т. е. 1/длина волны). Можно видеть, что величина, обратная длине волны, пропорциональна истинной частоте, если вспомнить приведенное выше уравнение $c = \lambda\nu$ и преобразовать его к виду $1/\lambda = \nu/c$.

При представлении «частоты» по этому второму способу единицей измерения обычно служит $см^{-1}$ (обратный сантиметр). Химики-органики, как правило, пользуются этими единицами при описании явлений, связанных с инфракрасным излучением.

ПОГЛОЩЕНИЕ. Каждый из различных интересующих нас процессов возбуждения молекул квантован, т. е. возбужденное состояние отделено от основного состояния дискретными, определенными количествами энергии. Поэтому *молекула не может поглотить все «типы» частот спектра электромагнитного излучения, она может поглощать только те частоты, которые соответствуют энергии (ΔE), требующейся для ее возбуждения с переходом с одного уровня на другой, более высокий.* Это в свою очередь позволяет нам отнести определенные частоты поглощения к определенным переходам.

Каждая основная область электромагнитного спектра связана по крайней мере с одним типом переходов. Например, поглощение инфракрасного излучения определенной частоты вынуждает связанные атомы колебаться относительно их средних положений, а поглощение ультрафиолетового «света» приводит к переходам электронов из основного электронного состояния в возбужденное электронное состояние.

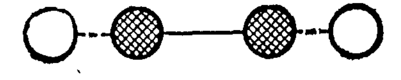
В этой главе автор ставит скромные цели — извлечь хотя бы немного сведений о строении молекул, не претендуя на всю ту информацию, которая заключена в спектрах. Требуется большое уменье, чтобы полностью интерпретировать молекулярный спектр любого типа, но часто не нужно полностью интерпретировать все спектры соединения, чтобы идентифицировать его.

28.3. ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ — ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

Инфракрасная область спектра простирается от 4000 до 625 $см^{-1}$ *. Области, примыкающие к инфракрасной, называются *ближней инфракрасной* (от 12 500 до 4000 $см^{-1}$) и *дальней инфракрасной* (от 625 до 50 $см^{-1}$) (слова «ближний» и «дальний» характеризуют близость к области видимого света).

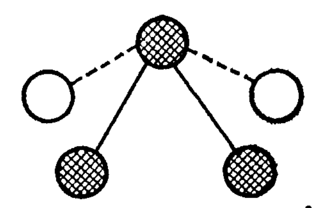
Поглощение инфракрасного излучения вызывает колебания *с изменением либо длин связей*, либо *углов между связями*. **Это означает, что в зависимости от частоты поглощенного излучения начинает периодически растягиваться определенная связь или искажаться определенный угол между связями.**

Колебания, заключающиеся в изменении (положительном или отрицательном) *длины связи* между связанными атомами и не сопровождающиеся отклонением от межъядерной оси, называются *валентными*; колебания, при которых атомы смещаются с межъядерной оси, называются *деформационными*.





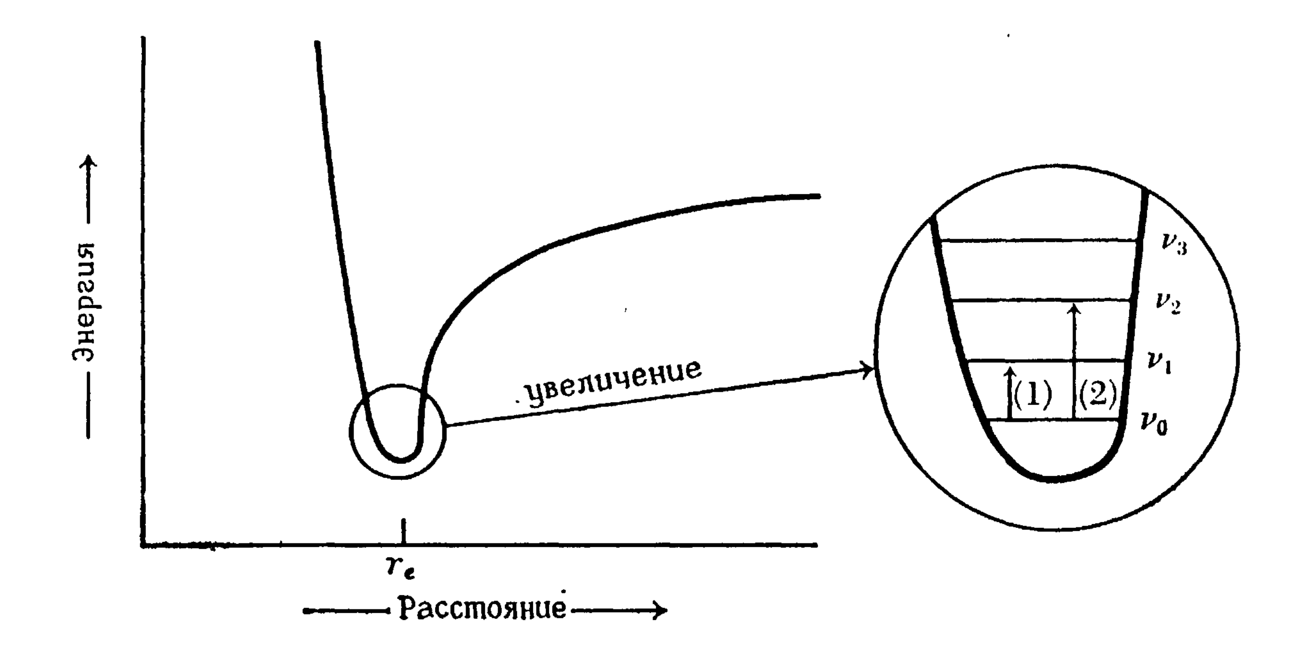
валентное колебание



деформационное колебание с изменением угла связи

* Частоты в инфракрасной области спектра (в $см^{-1}$) принято указывать от наибольшей к наименьшей (т. е. в порядке увеличения длины волны).

Растяжение связи приводит к увеличению расстояния между двумя ядрами, соединенными химической связью. Если мы представим энергию такой системы из двух ядер как функцию от межъядерного расстояния, то получим график, подобный приведенному ниже.



На этом графике r_e — равновесное расстояние между ядрами (равновесная длина связи). При увеличении энергии системы связь может находиться в различных возбужденных колебательных состояниях, которым отвечают определенные энергетические уровни. Они обозначены как ν_1, ν_2 и ν_3 в правой части рисунка. Основное колебательное состояние — ν_0. При комнатной температуре большая часть молекул находится именно на этом низшем энергетическом уровне ν_0.

Поскольку поглощение энергии (излучения) обычно приводит к возбуждению связи и переходу на следующий более высокий энергетический уровень, бо̀льшая часть переходов происходит с уровня ν_0 на уровень ν_1.

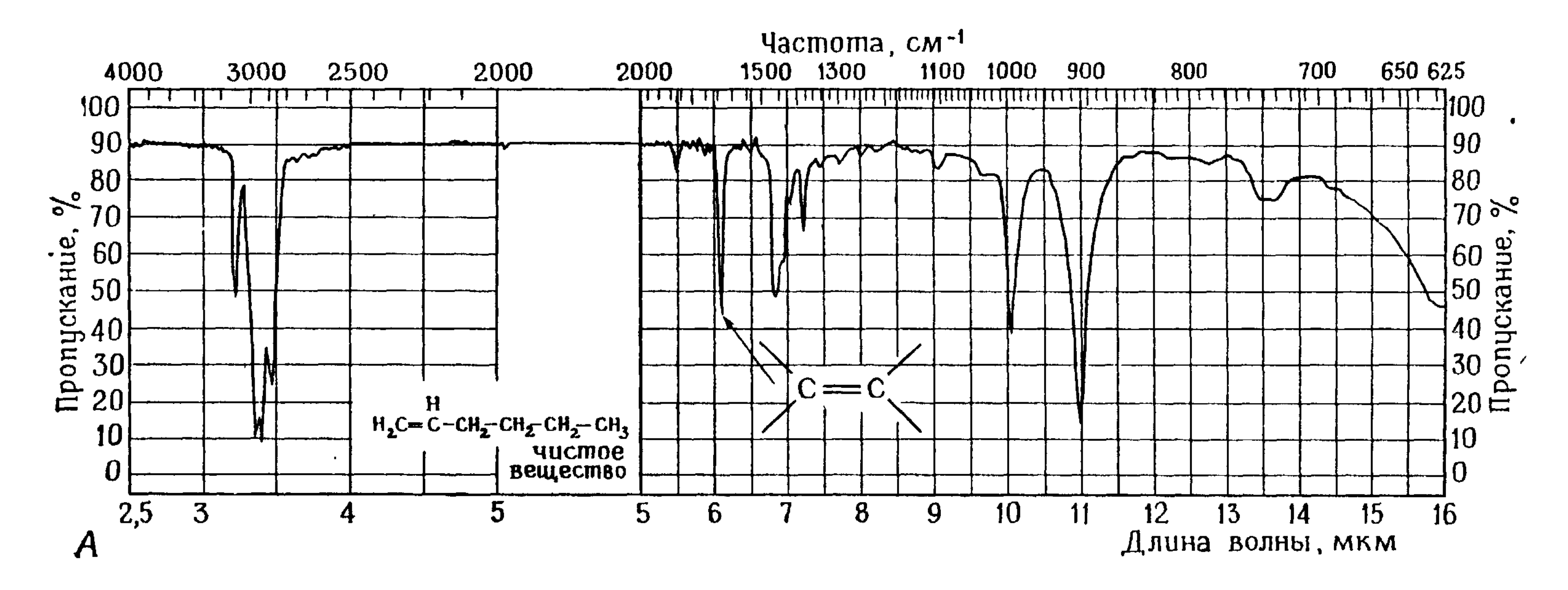
Для того чтобы молекула перешла с энергетического уровня ν_0 на уровень ν_1, энергия поглощенного излучения ΔE должна точно соответствовать разности энергий колебательных состояний ν_1 и ν_0: $\Delta E = h\nu_1 - h\nu_0$. Поэтому на вопрос, какой должна быть частота поглощенного излучения, чтобы молекула перешла из состояния ν_0 в состояние ν_1, мы можем ответить, основываясь на уравнении $\Delta E = h\nu$, преобразованном к виду $\nu = \Delta E/h$. Колебание, отвечающее переходу $\nu_0 \rightarrow \nu_1$, называется *основным колебанием* связи.

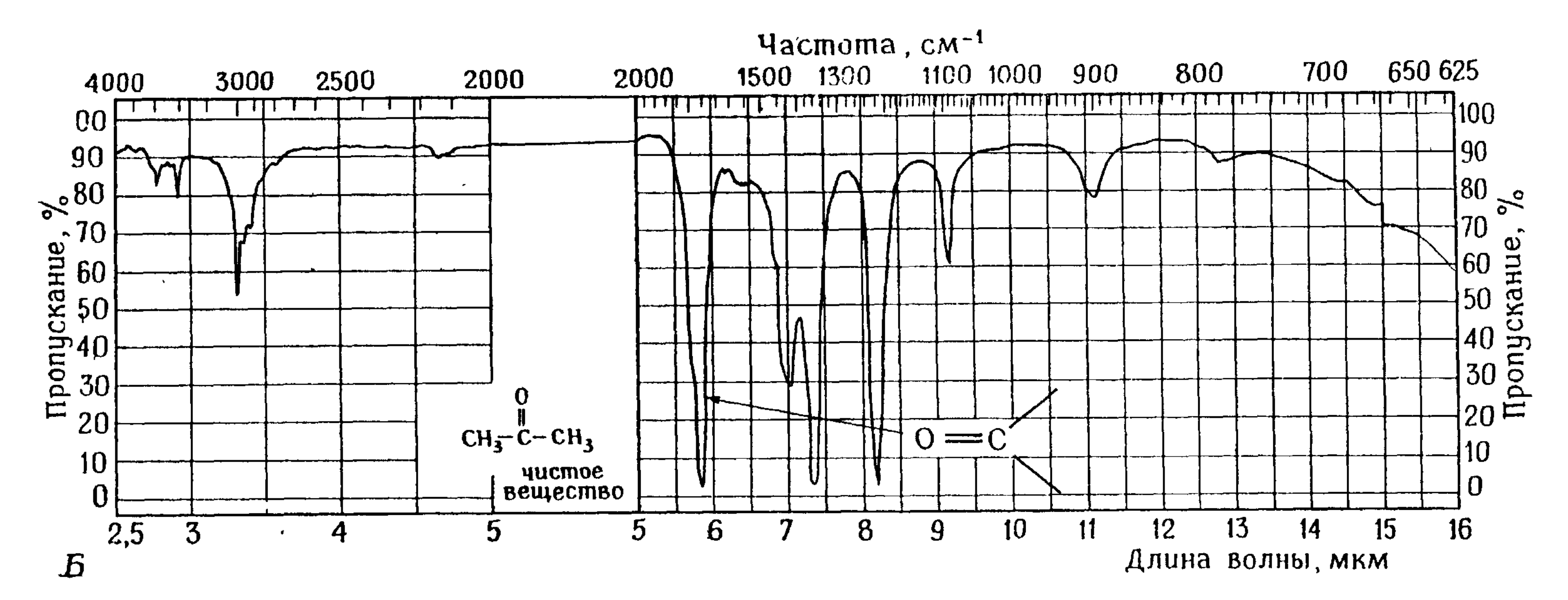
Поглощения, соответствующие переходам (возбуждениям) на более высокие энергетические уровни (например, $\nu_0 \rightarrow \nu_2$), называются *обертонами*. Обертоны — всегда более слабые поглощения, чем соответствующие основные поглощения. Обертоны встречаются на частотах, приближенно кратных основным частотам. Например, частота основного колебания карбонильной группы в кетонах составляет 1715 см$^{-1}$. Первый обертон этого колебания проявляется вблизи 3430 см$^{-1}$.

Интенсивность (т. е. площадь под «кривой») данного поглощения зависит от различия дипольных моментов молекулы в основном состоянии и в соответствующем возбужденном колебательном состоянии; чем больше это различие, тем интенсивнее поглощение. Если, напротив, колебание не сопровождается изменением дипольного момента, то оно «неактивно в ИК» и не дает полосы поглощения в инфракрасном спектре.

Валентное колебание C=C связи в этилене может служить примером колебаний, неактивных в ИК-спектре: дипольный момент при таких колебаниях не меняется, поскольку молекула имеет центр симметрии, расположенный на середине рассматриваемой связи. Высокополярные в основном состоя-

нии связи (например, $\gt C{=}O$ и $\gt S{=}O$) обнаруживают особенно сильное инфракрасное поглощение. Эффект полярности можно проследить с помощью





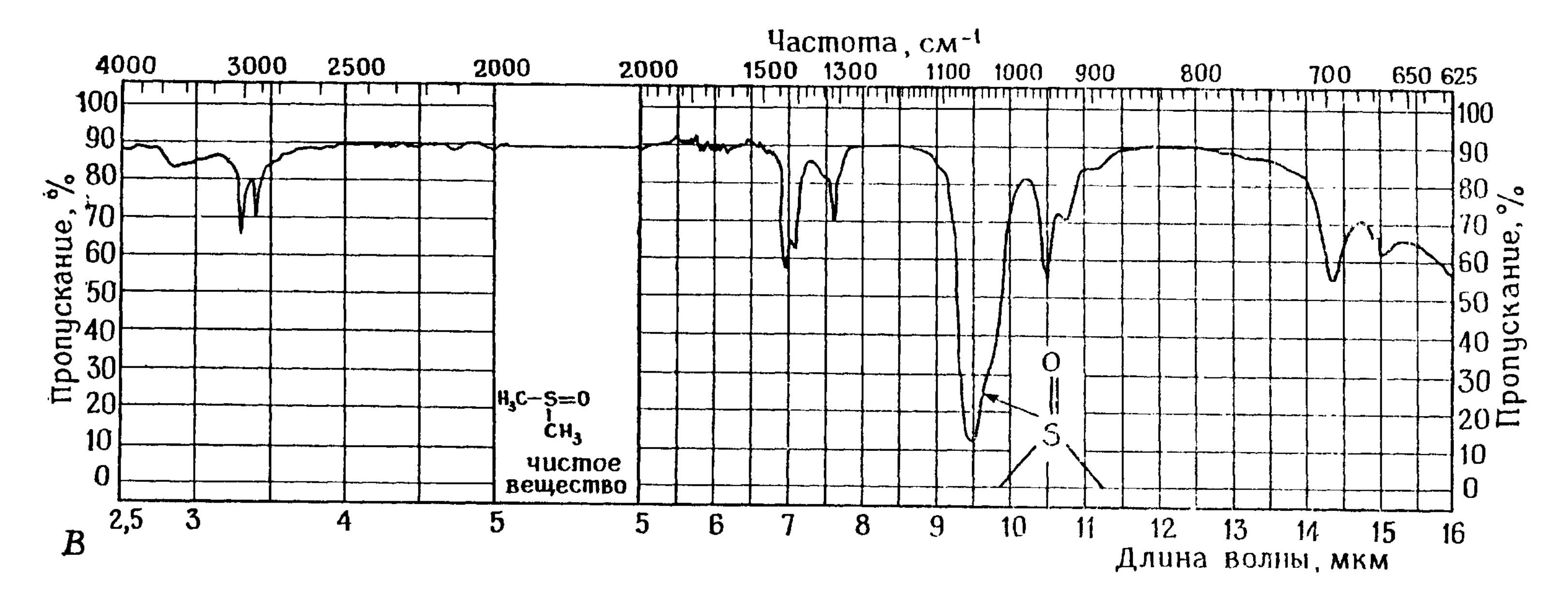


Рис. 28-2. Инфракрасные спектры.

А — 1-гексен, $CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2$, мол. масса 84,16, n_D^{20} 1,3858, т. кип. 67 °C; *Б* — ацетон (спектрофотометрически чистый) CH_3COCH_3, мол. масса 58,08, т. кип. 56 °C; *В* — диметилсульфоксид, $(CH_3)_2SO$, мол. масса 78,13, n_D^{20} 1,4770.

рис. 28-2, на котором показаны ИК-спектры 1-гексена (связь C=C), ацетона (связь C=O) и диметилсульфоксида (связь $\gt S{=}O \leftrightarrow \overset{\oplus}{S}{-}\overset{\ominus}{O}$).

Как видно на этих спектрах, поглощения, соответствующие валентным колебаниям C=C ($\approx$1650 см$^{-1}$), гораздо слабее валентных колебаний C=O ($\sim$ 1720 см$^{-1}$) и валентных колебаний S=O ($\approx$1050 см$^{-1}$).

Область частот ниже 1500 см$^{-1}$ обычно очень сложна для интерпретации, поскольку в нее попадают все деформационные колебания. (Валентные колебания наблюдаются в области частот ниже 4000 см$^{-1}$.) Хотя отнесения отдельных колебаний в этой области трудно выполнимы, общий вид спектра на частотах ниже 1400 см$^{-1}$ характерен для данного соединения; отсюда ее название: *область отпечатков пальцев*.

РАСЧЕТЫ ЧАСТОТ ОСНОВНЫХ ВАЛЕНТНЫХ КОЛЕБАНИЙ. Согласно простейшей модели, связь между двумя атомами аналогична колеблющейся пружине (и аппроксимируется ею). Колебания связи подчиняются тем же законам физики, которые управляют движением пружины.

Приближение, часто называемое «приближением закона Гука», позволяет рассчитать частоты основных валентных колебаний связи между двумя атомами А и Б, используя следующее уравнение:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c}(f/\mu)^{1/2},$$

где ν — частота валентных колебаний (см$^{-1}$), c — скорость света (см/с), f — силовая константа связи (дин/см), μ — приведенная масса (в граммах) связанных атомов.

Приведенная масса определяется как

$$\mu = \frac{M_А M_Б}{M_А + M_Б},$$

где M — масса (в граммах) соответствующего атома.

Силовые константы для простой, двойной и тройной связей приближенно составляют 5, 10 и 15 $\times$ 10^5 дин/см соответственно.

Это позволяет «объяснить», используя аналогию с пружиной, почему тройная связь менее растяжима, чем двойная связь: чем выше кратность связи, тем более жесткая пружина аппроксимирует ее поведение. Точная величина силовой константы связи зависит от особенностей молекулярного окружения и обычно определяется из инфракрасного спектра.

Задача: Рассчитайте силовую константу валентных колебаний с частотой 1742 см$^{-1}$ для карбонильной группы в циклопентаноне. Основываясь на полученном результате, укажите, какое распределение электронов *А* или *Б* правильнее представляет эту карбонильную группу?

$$\mathrm{>C{=}\ddot{\underset{..}{O}}} \qquad \mathrm{>\overset{\oplus}{C}{-}\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{\ominus}}$$

А *Б*

Решение:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c}(f/\mu)^{1/2}$$

$$1742 = \frac{1}{2\cdot 3{,}14\cdot 3\cdot 10^{10}}\cdot (f/\mu)^{1/2}$$

$$3{,}28\cdot 10^{14} = (f/\mu)^{1/2}$$

$$\mu = \frac{M_C M_O}{M_C + M_O}$$

$$M_C = 12{,}0/6{,}02\cdot 10^{23} = 1{,}99\cdot 10^{-23}$$

$$M_O = 16{,}0/6{,}02\cdot 10^{23} = 2{,}66\cdot 10^{-23}$$

$$\mu = 1{,}14\cdot 10^{-23}$$

$$3{,}28\cdot 10^{14} = (f/1{,}14\cdot 10^{-23})^{1/2}$$

$$f = 12{,}3\cdot 10^5 \text{ дин/см}$$

Эта величина согласуется с силовой константой двойной, а не простой связи, поэтому представление *А* правильнее.

Задача. Вычислите эффект изотопного замещения ($^1H \rightarrow {}^2H$) на валентные колебания С—Н, предполагая, что силовая константа для С—Н и С—D связей составляет 5×10^5 дин/см.

Решение. Приведенные ниже преобразования показывают, что нет необходимости в численных расчетах частот валентных колебаний связи С—Н и С—D (хотя это было бы полезным упражнением).

$$\frac{\nu_{C-H}}{\nu_{C-D}} = \frac{\frac{1}{2\pi c}\left(\frac{f}{\mu_{C-H}}\right)^{1/2}}{\frac{1}{2\pi c}\left(\frac{f}{\mu_{C-D}}\right)^{1/2}} = \frac{\left(\frac{f}{\mu_{C-H}}\right)^{1/2}}{\left(\frac{f}{\mu_{C-D}}\right)^{1/2}}$$

$$\left(\frac{\nu_{C-H}}{\nu_{C-D}}\right)^2 = \frac{\frac{f}{\mu_{C-H}}}{\frac{f}{\mu_{C-D}}} = \frac{\mu_{C-D}}{\mu_{C-H}}$$

$$\left(\frac{\nu_{C-H}}{\nu_{C-D}}\right)^2 = \frac{\frac{M_C M_D}{M_C + M_D}}{\frac{M_C M_H}{M_C + M_H}} = \frac{M_D M_C + M_D M_H}{M_D M_H + M_C M_H} \approx 2$$

$$\frac{\nu_{C-H}}{\nu_{C-D}} \approx \sqrt{2}$$

28.4. ГРУППОВЫЕ ЧАСТОТЫ

Взаимодействие связей в пределах функциональной группы характеризуется строгим постоянством и только в небольшой степени зависит от природы углеродного скелета, несущего эту функциональную группу. Поэтому оказывается возможным установить соответствие между различными функциональными группами и свойственными им *групповыми частотами*. Именно по этой причине ИК-спектроскопия используется главным образом для определения функциональных групп молекулы. Часто бывает трудно представить многие характеристические колебания сложных функциональных групп в виде совокупности простых валентных или деформационных колебаний. Однако химик-практик должен быть знаком с частотами типичных функциональных групп и пользоваться ими при анализе строения молекул; эти частоты приведены в табл. 28-2. Дополнительные сведения к таблице читатель может найти в соответствующих главах. Имея в виду вездесущность простых углеводородов, именно их инфракрасные спектры мы рассмотрим в этой главе.

ИНФРАКРАСНЫЕ СПЕКТРЫ АЛКАНОВ И ЦИКЛОАЛКАНОВ. Изучая более подробно спектральные характеристики алканов и циклоалканов, мы начнем понимать те трудности, которые могут возникнуть при анализе даже простых колебательных взаимодействий.

Алканы и циклоалканы обнаруживают валентные колебания С—Н связей с частотами ниже 3000 $см^{-1}$. Вообще валентные колебания C_{sp^3}—Н, как правило, наблюдаются ниже 3000 $см^{-1}$, в то время как валентные колебания C_{sp^2}—Н и C_{sp}—Н лежат выше 3000 $см^{-1}$. (Важным исключением является циклопропан, который поглощает примерно при 3050 $см^{-1}$.) Валентные колебания групп $—CH_2—$ и $CH_3—$ проявляются в виде дублетов (т. е. двух принадлежащих одной группе поглощений с максимумами, разделенными интервалом частот) из-за наличия вкладов от *симметричных* и *антисимметричных* колебаний. К сожалению, многие дешевые ИК-спектрометры не могут разрешить (т. е. разделить) компоненты этих дублетов, и они

Таблица 28-2

Инфракрасные колебания аналитического значения [a]

Группа	Частота, $см^{-1}$ [б]
O—H	3650—3200 (п.)
N—H	3500—2900 (ср.)
C—H	3300—2700 (с.—ср.)
S—H	~ 2550 (ср.—сл.)
C≡C	~ 2200 (сл.)
C≡N	~ 2200 (ср.—сл.)
C=O	1850—1650 (с.)
C=C	~ 1650 (ср.—сл.)
C—NO_2	~ 1550 (с.) и ~1350 (с.)
	~ 900—850 (ср.)
C—O—	1300—1000 (с.—ср.)
C—F	1400—1000 (с.)
C—Cl	800—600 (с.)
C—Br	650—500 (с.)
C—I	600—500 (с.)
—S=O (с одной связью вниз)	1070—1030 (с.)
—SO_2 (с одной связью вниз)	~ 1150 (с.) и ~ 1330 (с.)

[a] Подробная диаграмма групповых частот дана в табл. «Частоты инфракрасного поглощения обычных функциональных групп».

[б] В скобках указаны интенсивности поглощения: с.— сильная, ср.— средняя, сл.—слабая, п.— переменная. Большинство поглощений наблюдается в указанных интервалах частот; подробности можно найти в соответствующих главах.

наблюдаются в виде одного пика. Валентные колебания метинового водорода ($—C_{sp^3}—H$) наблюдаются примерно при 2890 $см^{-1}$.

2962 $см^{-1}$	2872 $см^{-1}$	валентные колебания в метиле
2926 $см^{-1}$	2853 $см^{-1}$	валентные колебания в метилене
антисимметричные	симметричные	

валентные колебания

Метильные и метиленовые группы также поглощают в области около 1465—1460 $см^{-1}$. Эти поглощения связаны с *метиленовыми ножничными* колебаниями и *метильными асимметричными деформационными* колебаниями. В ИК-спектре циклоалканов, не содержащих метильной группы, полосы при 1460 $см^{-1}$ значительно острее, чем в спектре алканов и циклоалканов с алкильной группой, так как первые обнаруживают в этой области лишь

метиленовые ножничные колебания, а последние еще и асимметричные метильные колебания.

метильные деформационные колебания асимметричные · симметричные

метиленовые ножничные колебания

Поглощение при 1380 $см^{-1}$ возникает вследствие *симметричных деформационных колебаний метильных групп* и является важным критерием подтверждения строения. Это поглощение отсутствует в спектрах соединений, не содержащих метильной группы. С другой стороны, это поглощение расщепляется (т. е. проявляется в виде двух полос), если поглощающей группой является изопропильная или *трет*-бутильная. Выбор между этими двумя группами можно сделать на том основании, что наличие *трет*-бутильной группы проявляется двумя пиками, из которых низкочастотный пик более интенсивный, в то время как дублет изопропильной группы симметричен по интенсивности. (Подтверждением присутствия *трет*-бутильной группы служат также

Таблица 28-3

Основные поглощения алкенов в ИК-спектрах [а]

Тип [б]	C–H [в] валентные	C=C [г] валентные	C=C–H плоские деформационные	C=C–H неплоские деформационные
R(H)C=C(H)H	> 3000	1645 (ср.)	CH_2 1420 (ср.—сл.) CH 1300 (ср.—сл.)	CH 990 (с.) CH_2 910 (с.)
R(R)C=C(H)H	> 3000	1655 (ср.)	1415 (ср.—сл.)	890 (с.)
R(H)C=C(R)H	> 3000	1660 (ср.)	1415 (ср.—сл.)	735—670 (с.—ср.)
R(H)C=C(H)R	> 3000	1675 (ср.)	1300 (ср.—сл.)	965 (с.)
R(R)C=C(R)H	> 3000	1670 (ср.—сл.)	1415 (ср.—сл.)	840—805 (с.)
R(R)C=C(R)R	—	1670 (сл.)	—	—

[а] Все частоты даны в $см^{-1}$.

[б] Заместители R могут быть неодинаковы; при этом чем выше симметрия, тем слабее интенсивности поглощения.

[в] Все поглощения имеют среднюю интенсивность.

[г] Сопряжение понижает частоты валентных колебаний C=C-связи. Этот сдвиг больше для таких систем, как C=C–C=C, чем для Ar–C=C.

поглощения при 1255 и 1210 см$^{-1}$). Инфракрасные спектры гексана, циклогексана и метилциклогексана представлены на рис. 28-3.

Цепь связанных метиленовых групп [—$(CH_2)_n$—] может быть идентифицирована по слабой полосе около 750 см$^{-1}$, а именно: $\nu \approx 720$ см$^{-1}$ при $n = 4$, $\nu \approx 740$ см$^{-1}$ при $n = 3$ и $\nu \approx 780$ см$^{-1}$ при $n = 2$.

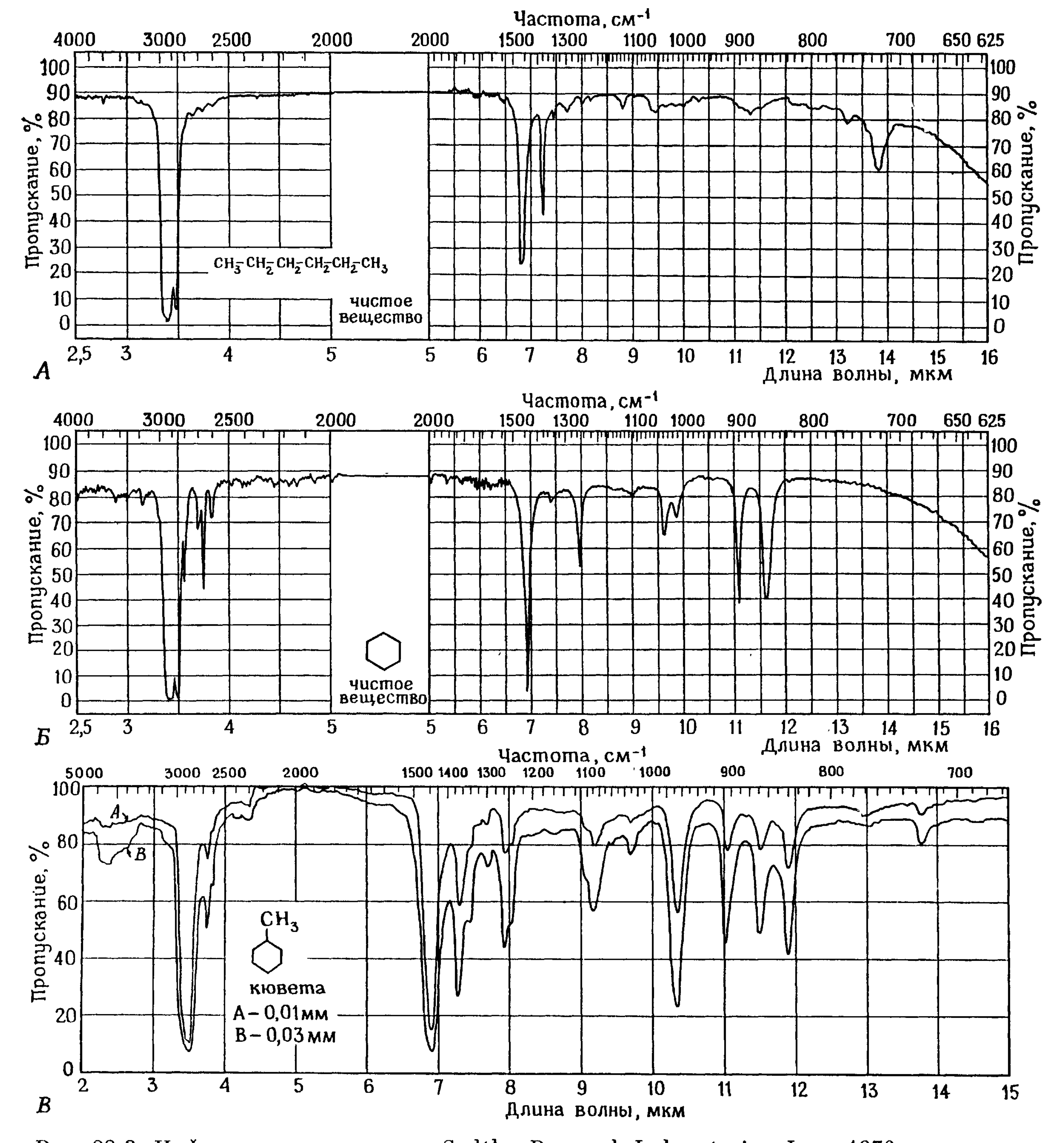


Рис. 28-3. Инфракрасные спектры. Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.

А — *н*-гексан, 99,9%, $CH_3(CH_2)_4CH_3$, мол. масса 86,18, n_D^{20} 1,3749, т. кип. 69 °С; *Б* — циклогексан, 99%, C_6H_{12}, мол. масса 84,16, n_D^{20} 1,4255, т. пл. 4—6 °С; *В* — метилциклогексан, C_7H_{14}, мол. масса 98,2, область кип. 100—103 °С, n_D^{20} 1,421.

АЛКЕНЫ. Связи С=С всех обычных алкенов поглощают в области 1650 ± 20 см$^{-1}$. Это среднее по интенсивности поглощение почти нечувствительно к замещению, и поэтому его аналитическое значение невелико.

Винильные водороды алкенов поглощают выше 3000 см$^{-1}$ (валентные колебания =С—Н), и такое поглощение может служить подтверждением наличия двойной связи и по крайней мере одного винильного водорода.

Для установления строения алкенов наиболее ценным является поглощение в области 1000—800 см$^{-1}$, отвечающее неплоским деформационным колебаниям связи C=C—H. Как следует из данных, приведенных в табл. 28-3, частота этого поглощения сильно зависит от степени и характера замещения двойной связи.

28.5. ИНТЕРПРЕТИРОВАННЫЕ СПЕКТРЫ

На примере следующих спектров читатель имеет возможность убедиться в том, как много информации можно получить только из ИК-спектров, не пользуясь никакими иными спектральными данными. И это далеко не вся информация, которую можно было бы извлечь при наличии времени и возможности сравнения с ИК-спектрами других соединений.

ЦИКЛОГЕКСАНОН (РИС. 28-4)

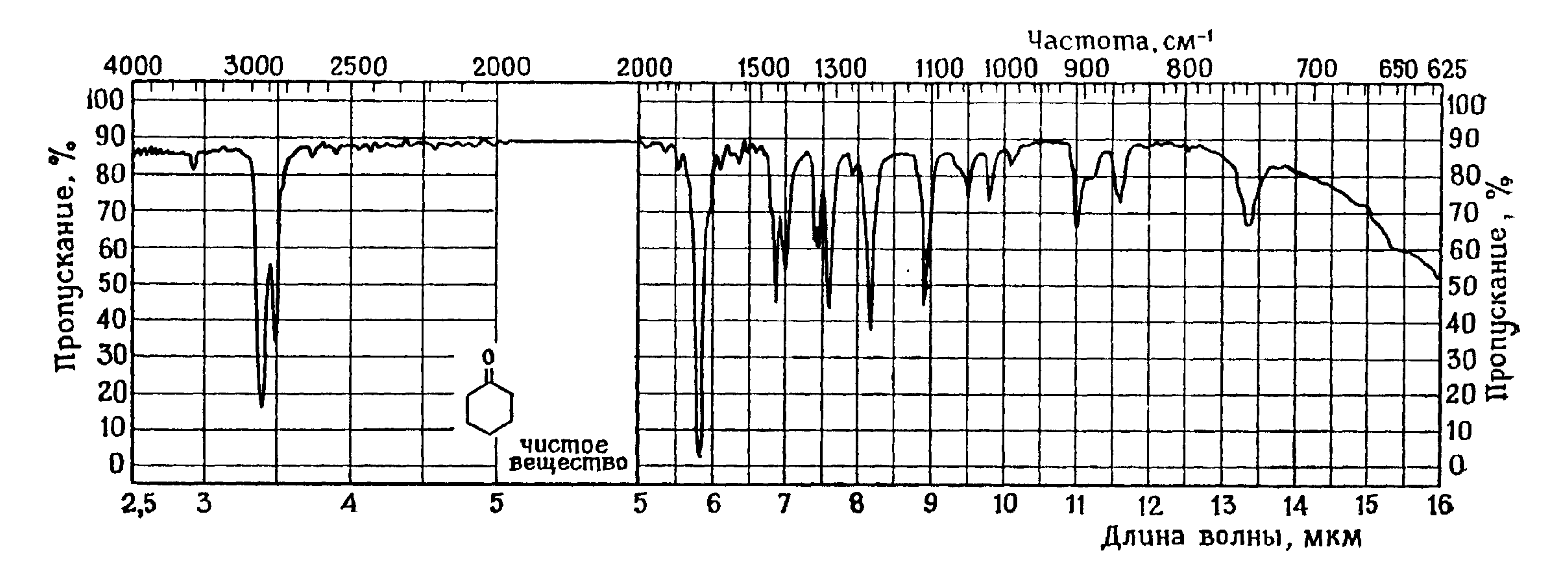


Рис. 28-4. ИК-спектр циклогексанона

Циклогексанон, $C_6H_{10}(=O)$, особо чистый, 99,8%, мол. масса 98,15, n_D^{20} 1,4500.

1. Отсутствие полос поглощения в области частот выше 3000 см$^{-1}$ позволяет заключить, что в молекуле нет таких групп, как —OH, —NHR, —NH_2, —C_6H_5, —C≡CH и R_2C=CRH. Отсутствие двойной связи подтверждается, кроме того, отсутствием полос хотя бы средней интенсивности в области около 900 см$^{-1}$. Все частоты валентных колебаний C—H-связей свидетельствуют только о наличии связей C_{sp^3}—H.

2. Отсутствие поглощения при 1380 см$^{-1}$ исключает метильную, этильную, изопропильную и *трет*-бутильную группы.

3. *Узкая* полоса поглощения при 1460 см$^{-1}$ свидетельствует о *циклоалкильном* скелете молекулы. (Почему?)

4. Очень сильное поглощение при 1715 см$^{-1}$ должно быть отнесено к валентному колебанию группы C=O. Поскольку при 1715 см$^{-1}$ поглощают лишь кетоны с открытой цепью и циклогексанон, рассматриваемое соединение является циклогексаноном. (Присутствие альдегидной группы —CHO можно отвергнуть на основании аргументов, выдвинутых при обсуждении следующего спектра.)

УНДЕКАНАЛЬ (РИС. 28-5)

1. Очень сильное поглощение при 1710 см$^{-1}$ может быть однозначно отнесено к карбонильной группе. Поскольку частота $\nu_{C=O}$ весьма чувствительна к влиянию близких электронодонорных или электроноакцепторных групп (таких, как —OCH_3 или C=C) и поскольку величина 1710 см$^{-1}$ является вполне «нормальной», такие группы не могут быть связаны с карбонильной.

2. Отсутствие таких групп, как —OH, следует из отсутствия поглощения в области частот выше 3000 см$^{-1}$ (см. п. 1 обсуждения спектра циклогексанона).

3. В области валентных колебаний C—H-связей наблюдается довольно узкая полоса поглощения при 2720 см$^{-1}$. Эта полоса представляет собой

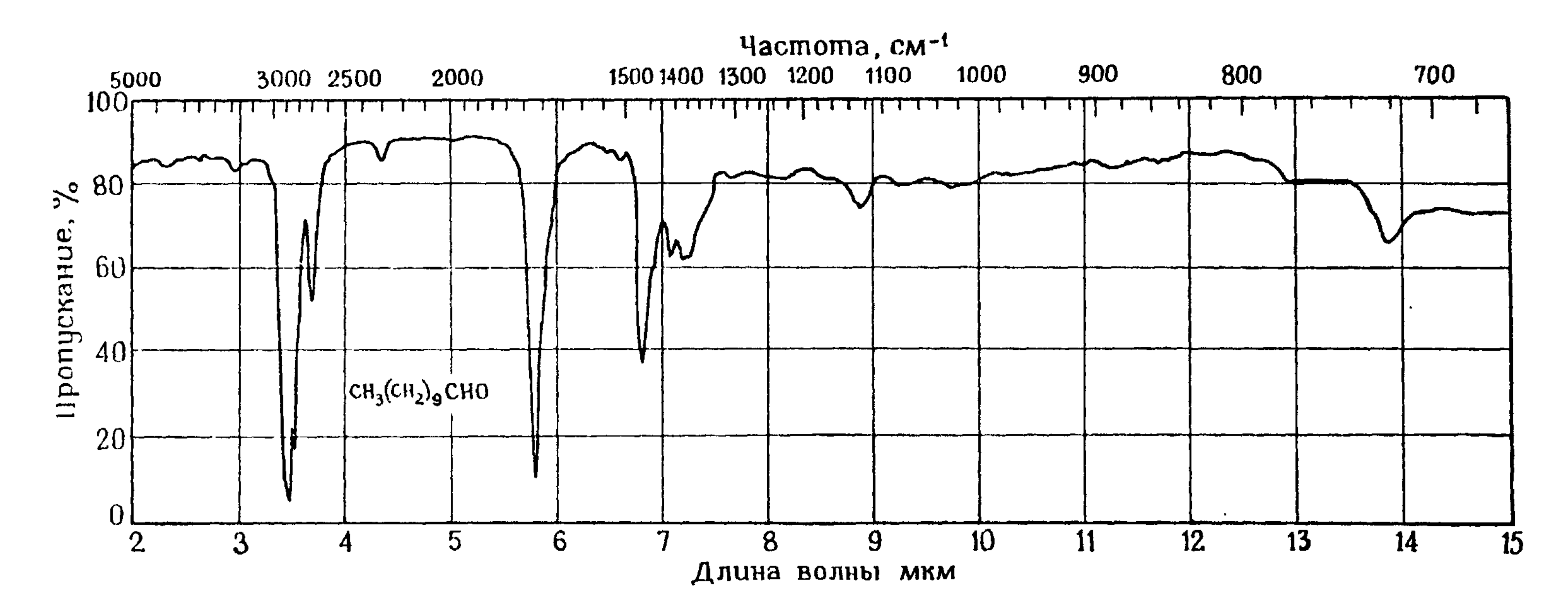


Рис. 28-5. ИК-спектр ундеканаля. © Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.
Ундеканаль, $CH_3(CH_2)_7CHO$, мол. масса 170,28, т. кип. 94—95 °C/5 мм рт. ст., кювета 0,01 мм.

половину дублета (другой половиной является полоса при ~2820 см$^{-1}$, скрытая поглощениями других C—H-связей), характерного для альдегидов (—CHO).

4. Область около 1380 см$^{-1}$ сложная, и трудно сказать, содержит ли эта область синглет или дублет.

5. Поглощение около 1460 см$^{-1}$ обусловлено как метиленовыми ножничными, так и метильными антисимметричными деформационными колебания-

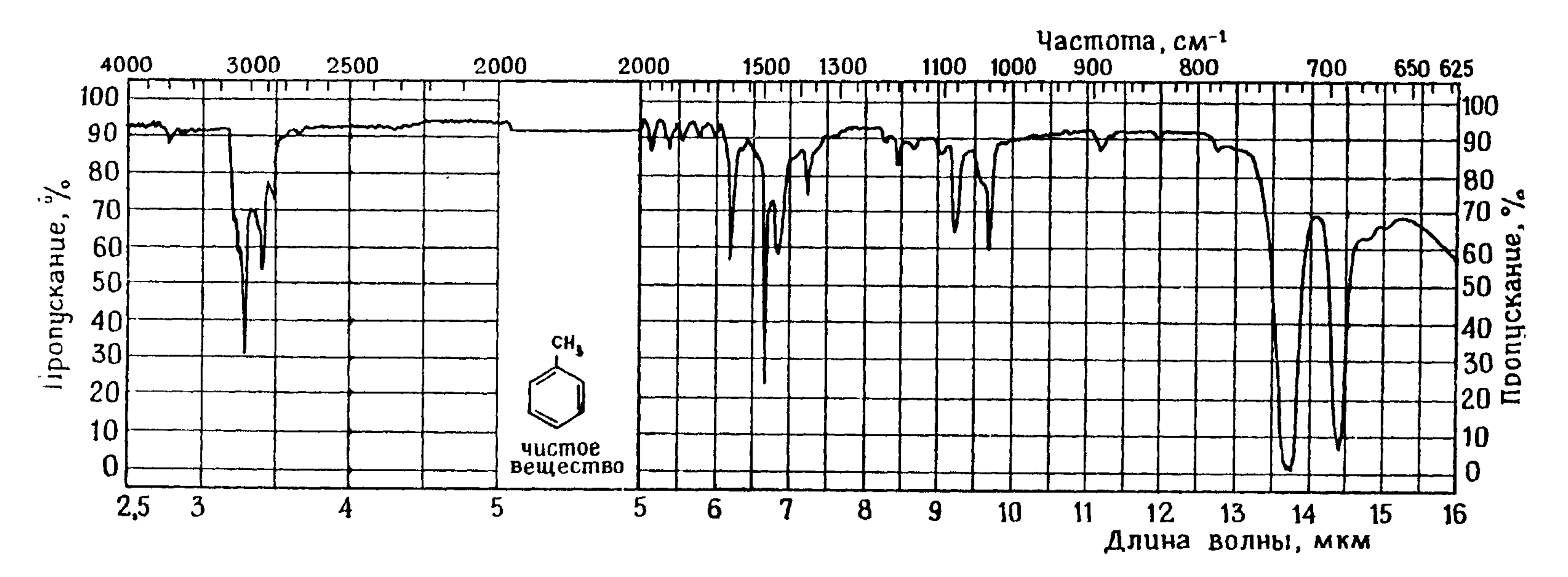


Рис. 28-6. ИК-спектр толуола.
Толуол, спектрофотометрически чистый, $C_6H_5CH_3$, мол. масса 92,14, т. кип. 110—111 °C.

ми (наблюдается широкая полоса). Поэтому в молекуле имеется по крайней мере одна метильная группа.

6. Широкая полоса при 715 см$^{-1}$ свидетельствует о наличии в молекуле цепи —$(CH_2)_n$—, где $n > 3$.

Приведенных данных, однако, недостаточно для того, чтобы сделать вывод о том, что рассматриваемое соединение представляет собой CH_3——$(CH_2)_9$—CHO.

ТОЛУОЛ (РИС. 28-6)

1. Поглощение при 3090 $см^{-1}$, отвечающее валентным колебаниям С—Н, указывает на наличие ненасыщенных связей (С=С и т. д.) в молекуле. (Слабость, узость и положение полосы поглощения подтверждают отсутствие групп NH_2, OH и т. д.)

2. Присутствие бензольного кольца подтверждается слабыми пальцеобразными полосами в области от 2000 до 1700 $см^{-1}$. Такой характер спектра в этой области указывает на монозамещенный бензол.

3. Узкие полосы поглощения 1600 и 1500 $см^{-1}$ соответствуют колебаниям бензольного кольца и обычно присутствуют во всех производных бензола.

4. Отсутствие четкого дублета в области около 1380 $см^{-1}$ указывает на отсутствие групп $—CH(CH_3)_2$ и $—C(CH_3)_3$.

ЛИМОНЕН (РИС. 28-7)

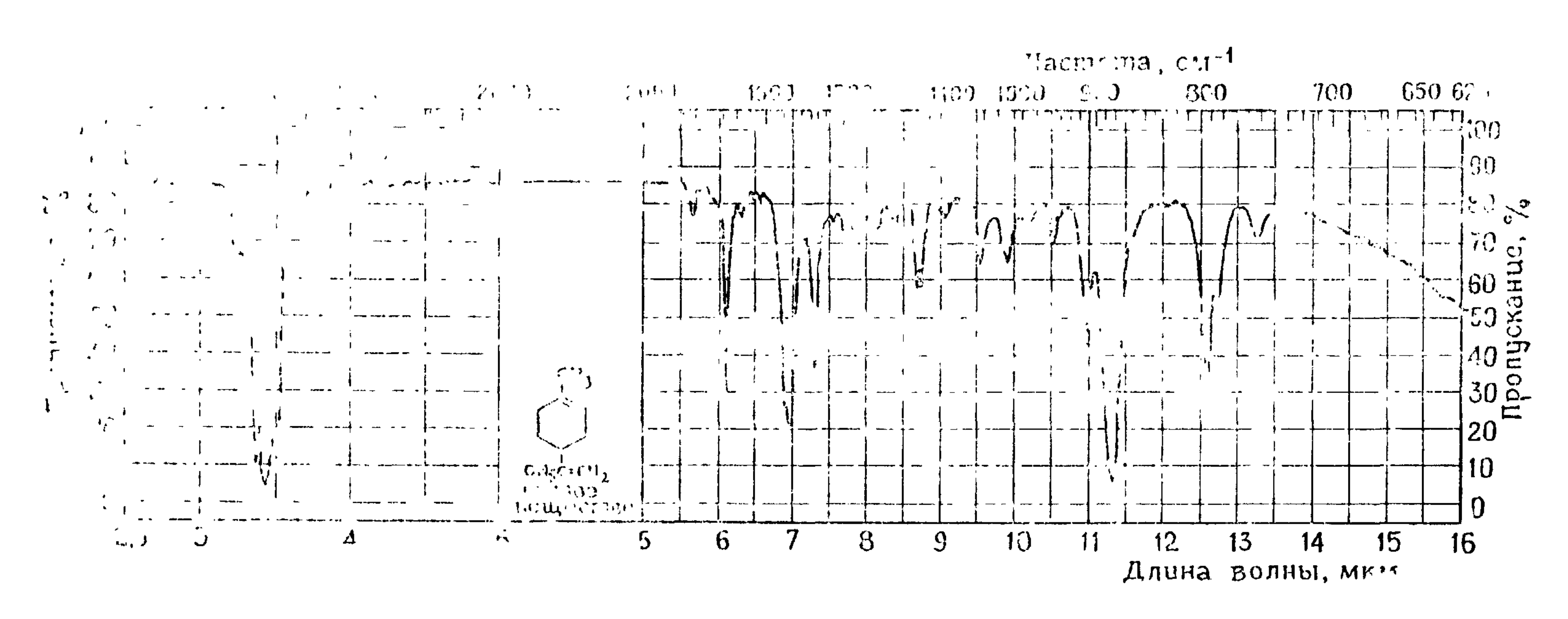


Рис. 28-7. ИК спектры (+)-лимонена.

(+)-Лимонен, 97%, мол. масса 136,24, т. кип. 175,5—176 °С, n_D^{20} 1,4715, *d* 0,84, $[\alpha]^{24}$ + 106° (c = 1, CH_3OH).

1. Узкая полоса поглощения при 1645 $см^{-1}$ характерна для двойной связи. Однако эта область спектра не дает оснований утверждать, что в молекуле существуют два типа двойных связей.

2. Слабая полоса поглощения выше 3000 $см^{-1}$ показывает, что двойная связь не является тетразамещенной. (Однако в этой области наблюдался бы тот же тип спектра, если бы в соединении было две двойные связи и одна из них была бы тетразамещенной.)

3. Широкая полоса поглощения около 1460 $см^{-1}$ указывает на наличие как метильной, так и метиленовой группы.

4. Узкая симметричная полоса, отвечающая угловым колебаниям метильной группы (1380 $см^{-1}$), свидетельствует об отсутствии изопропильной и *трет*-бутильной групп.

5. Поглощение при ~ 890 $см^{-1}$ соответствует колебаниям концевой метиленовой группы ($=CH_2$), а поглощение при ~ 800 $см^{-1}$—неплоским деформационным колебаниям группы С—Н в тризамещенных алкенах ($R_2C=CRH$).

6. На основании ИК-спектра нельзя установить, что рассматриваемое соединение — лимонен.

2-МЕРКАПТОДИФЕНИЛМЕТАН (РИС. 28-8)

1. Поглощение в области < 3000 $см^{-1}$, отвечающее валентным колебаниям C_{sp^3}—Н-связей, очень слабое и указывает на небольшое число алкильных групп. Отсутствие метильных групп следует из отсутствия поглощения при 1380 $см^{-1}$.

2. Узкая полоса поглощения при 2610 $см^{-1}$ свидетельствует об отсутствии водородной связи и может быть отнесена к валентным колебаниям связи —S—H.

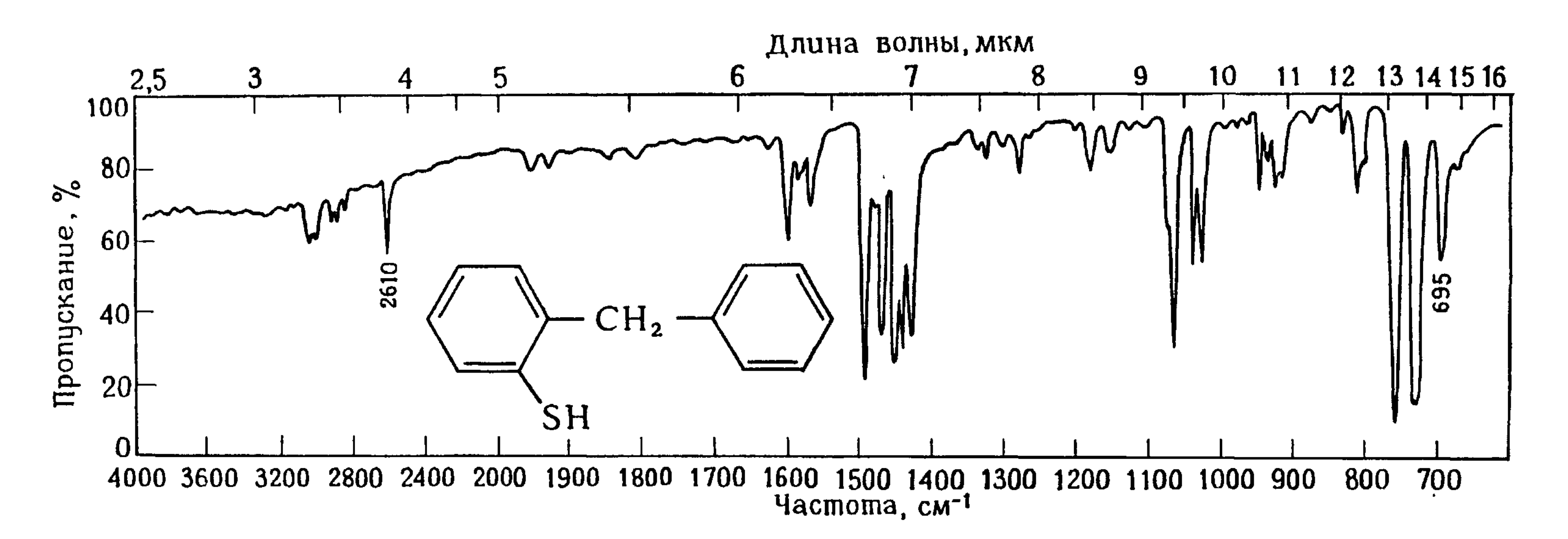


Рис. 28-8. ИК-спектр 2-меркаптодифенилметана. (Из работы: *Nakanishi K.*, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, Inc., 1962.)

3. Отсутствие полосы при 1650 $см^{-1}$, отвечающей валентным колебаниям связи C=C, показывает, что поглощение при 3050 $см^{-1}$ вызвано валентными колебаниями ароматических связей C—H.

4. Полосы поглощения при 760, 734 и 695 $см^{-1}$ отвечают деформационным колебаниям арильных C—H-связей и характерны для определенного типа замещения—для моно- и *орто*-дизамещенных производных бензола.

орто-дизамещенное бензольное кольцо

5. Множество полос между 1600 и 1400 $см^{-1}$ свидетельствует о наличии в молекуле более чем одного бензольного кольца.

2-ФЕНИЛ-3-БУТИН-2-ОЛ (РИС. 28-9)

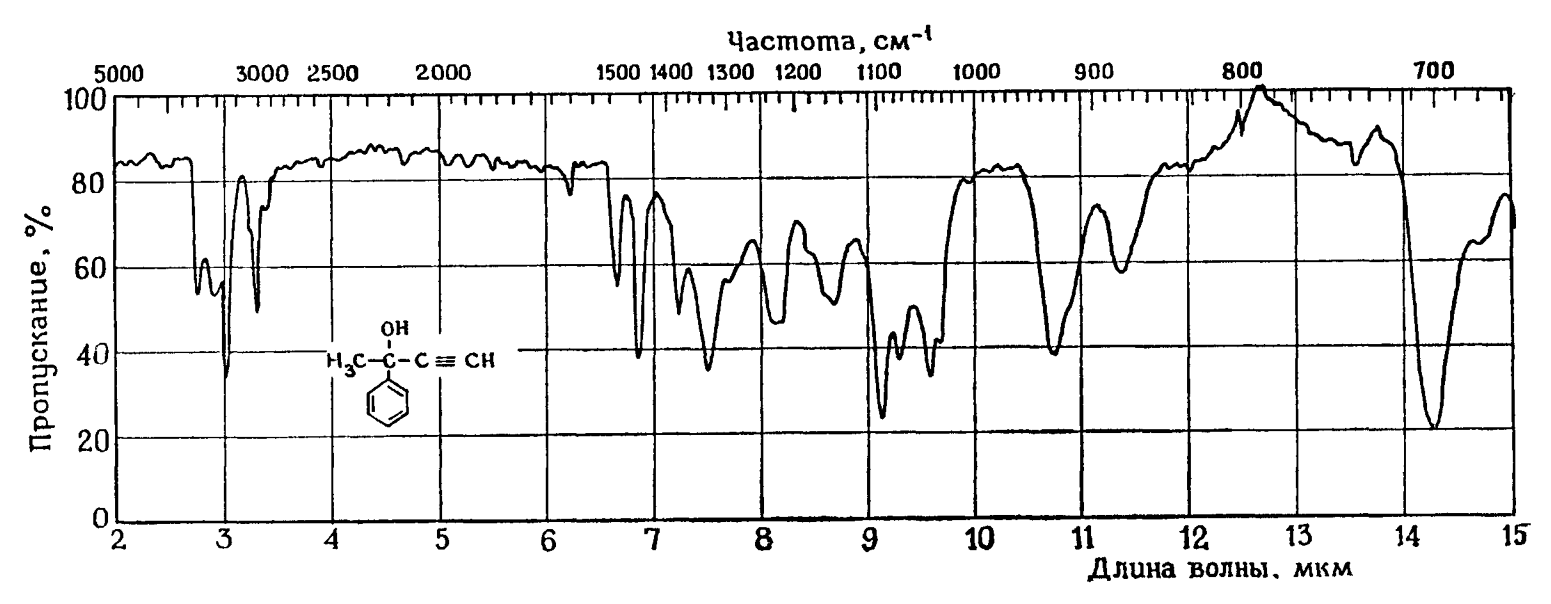


Рис. 28-9. ИК-спектр 2-фенил-3-бутин-2-ола. © Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.
2-Фенил-3-бутин-2-ол, $C_{10}H_{10}O$, мол. масса 146,18, т. пл. 49 °С, кювета 0,05 мм, 20%-ный в $CHCl_3$.

1. Широкая полоса поглощения при ~ 3200 $см^{-1}$ отвечает валентным колебаниям —OH. Поглощение при 1090 $см^{-1}$— валентные колебания связи C—O третичного спирта.

2. Полоса при 2165 см$^{-1}$ соответствует валентным колебаниям C≡C-связи; интенсивность этой полосы в данном случае слабее обычной. Валентные колебания связи ≡C—H (~ 3300 см$^{-1}$) скрыты широкой полосой OH (см. п. 1).

3. Узкая полоса поглощения при 1380 см$^{-1}$ указывает на наличие метильной группы.

28.6. ПРИМЕНЕНИЕ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Как уже было отмечено, ИК-спектры не используются для того, чтобы полностью определить строение соединения. Эти спектры чаще используют в тех случаях, когда нужно ответить на вопрос: «Присутствует ли определенная функциональная группа?» Ниже мы приведем два примера, иллюстрирующих особые случаи применения ИК-спектров: для изучения строения пенициллина и для конформационного анализа циклогексанола.

СТРОЕНИЕ ПЕНИЦИЛЛИНА. Известно много пенициллинов; к числу наиболее важных из них относятся пенициллины F, G, K и X.

ядро пенициллина

Обозначение пенициллина	R
F	$CH_3—CH_2—CH{=}CH—CH_2—$
G	$C_6H_5—CH_2—$
K	$CH_3—(CH_2)_5—CH_2—$
X	$HO—C_6H_4—CH_2$

Достоверность приведенных структур сейчас не вызывает сомнения; Однако в конце второй мировой войны (когда потребность в антибиотиках была особенно велика) существовала твердая уверенность в том, что подобная система с крайне напряженными конденсированными циклами невероятна и что истинная циклическая система такова:

Изучая химические реакции пенициллина, нельзя было получить однозначный ответ относительно его строения, и поэтому для установления истинной структуры была применена ИК-спектроскопия. (Напомним, что в то время это был наиболее мощный метод структурных исследований, доступный химикам-органикам.)

A

Из двух рассматриваемых структур циклическую систему *A* содержит последняя. В ИК-спектрах производных циклической системы *A* наблюда-

ются две характеристические полосы: 1825 $см^{-1}$ (валентные колебания связи C=O) и 1675 $см^{-1}$ (валентные колебания связи C=N). *Ни одно* из этих поглощений не проявляется в ИК-спектре пенициллинов, что исключает последнюю структуру. Этот пример иллюстрирует также общую процедуру изучения спектров модельных соединений (т. е. соединений известной структуры) с целью установления строения неизвестных продуктов.

Наличие существенных стерических напряжений в конденсированной циклической системе пенициллина подтверждается при изучении пути дезактивации пенициллина стафилококками. Прежде чем антибиотик сможет уничтожить патогенный микроорганизм, «резистентные» бактерии выделяют фермент *пенициллиназу*, которая раскрывает четырехчленный цикл и превращает активные пенициллины в неактивные пенициллоиновые кислоты. Некоторые вновь полученные пенициллины (например, метициллин) более устойчивы к этому типу разложения.

пенициллин G

пенициллиназа

пенициллоиновая кислота

метициллин

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЦИКЛОГЕКСАНОЛА. Частоты валентных колебаний аксиальных и экваториальных заместителей в циклогексильном кольце *различны*: обычно частота поглощения заместителя выше в экваториальном положении, чем в аксиальном. Например, частота валентных колебаний связи C—O равна 1060 $см^{-1}$ в *транс*-4-*трет*-бутилциклогексаноле и 950 $см^{-1}$ в *цис*-4-*трет*-бутилциклогексаноле. Поскольку кольцо конформационно закреплено, первую частоту можно отнести к колебаниям экваториальной связи C—O, а вторую — к колебаниям аксиальной связи C—O.

$\nu^{e}_{C-O} \approx 1060$ $см^{-1}$

$\nu^{a}_{C-O} \approx 950$ $см^{-1}$

33—01001

В ИК-спектре циклогексанола (рис. 28-10), существующего в виде смеси конформеров, обнаруживаются оба эти поглощения.

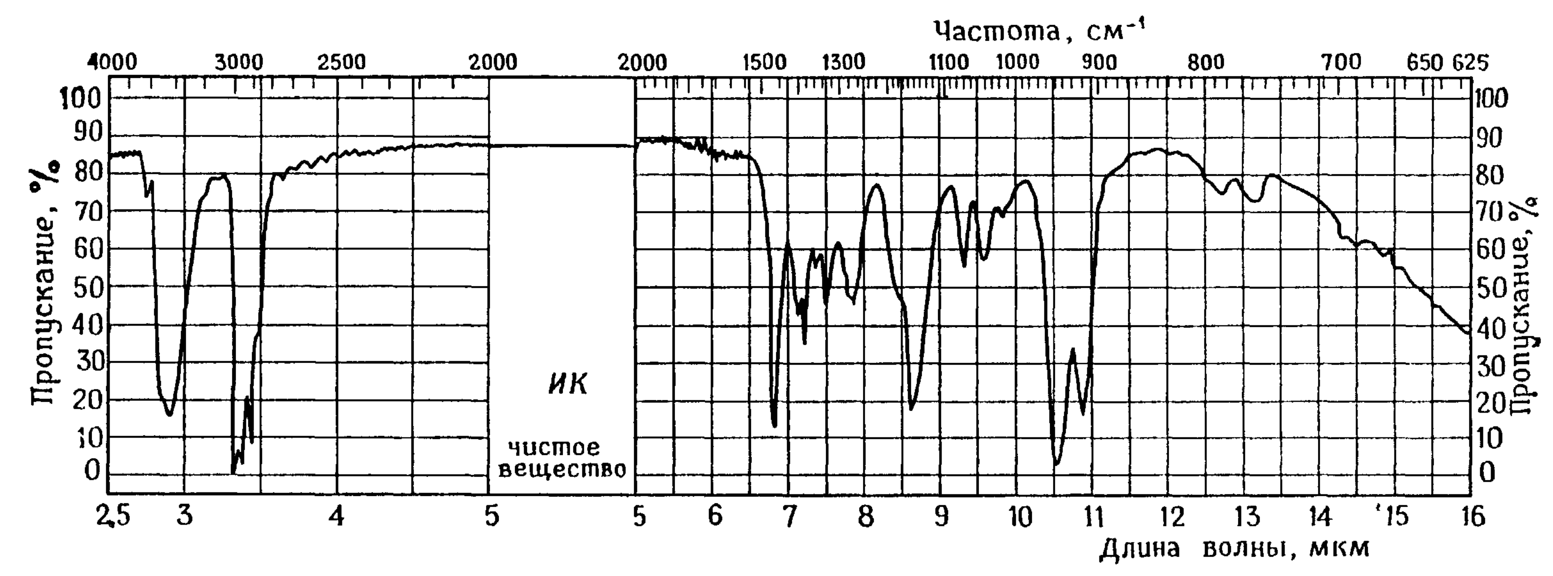


Рис. 28-10. ИК-спектр циклогексанола.

Циклогексанол, $C_6H_{11}OH$, мол. масса 100,16, n_D^{20} 1,4641, т. пл. 20,22 °С, т. кип. 160—161 °С.

OH, H (*a*) ⇄ OH, H (*e*) $K_{\text{равн}} = \frac{[e]}{[a]}$

Если предположить, что в растворах одинаковой концентрации *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанолов интенсивности поглощений С—О также одинаковы, то, сравнивая интенсивности поглощений С—О для циклогексанола, можно определить $K_{\text{равн}}$.

Используя это приближение, можно показать, что $K_{\text{равн}} = 2{,}0$. Поскольку разность свободных энергий конформеров $\Delta G = -RT \ln K_{\text{равн}}$, экваториальный конформер более устойчив, чем аксиальный на 0,4 ккал/моль:

$$\Delta G = -RT \ln K_{\text{равн}}$$

$$\Delta G = -2{,}3RT \lg 2{,}0 = 0{,}4 \text{ ккал/моль}$$

Для подобного подхода принципиальным является тот факт, что метод ИК-спектров дает моментальную фотографию, т. е. позволяет отдельно запечатлеть спектральные свойства всех существующих конформеров (при этом интенсивности поглощений пропорциональны как «собственным» интенсивностям групп, так и их концентрации). ИК-спектроскопия не дает усредненной картины, что часто бывает в спектроскопии ЯМР (см. гл. 29).

28.7. АППАРАТУРА

Ниже приводится краткое описание идеализированного двухлучевого инфракрасного спектрофотометра.

В двухлучевом приборе один луч проходит через кювету, содержащую исследуемый образец, а другой — через кювету с образцом сравнения. Это позволяет измерять разностные спектры (т. е. разности между спектральными характеристиками двух материалов). Образец, представляющий собой чистое вещество, сравнивается с воздухом; если же записывают спектр раствора, веществом для сравнения служит чистый растворитель.

Основные компоненты типичного ИК-спектрометра таковы: источник излучения, кюветы для образцов, монохроматор (призма, дифракционная

решетка или то и другое), аттенюатор луча сравнения, детектор излучения и самописец. Схема типичного ИК-спектрометра изображена на рис. 28-11.

1. Источник (в наиболее простом случае — сопротивление, нагреваемое электрическим током до накаливания) дает излучение, которое делится между кюветой образца и кюветой сравнения таким образом, чтобы входящие лучи были одинаковыми.

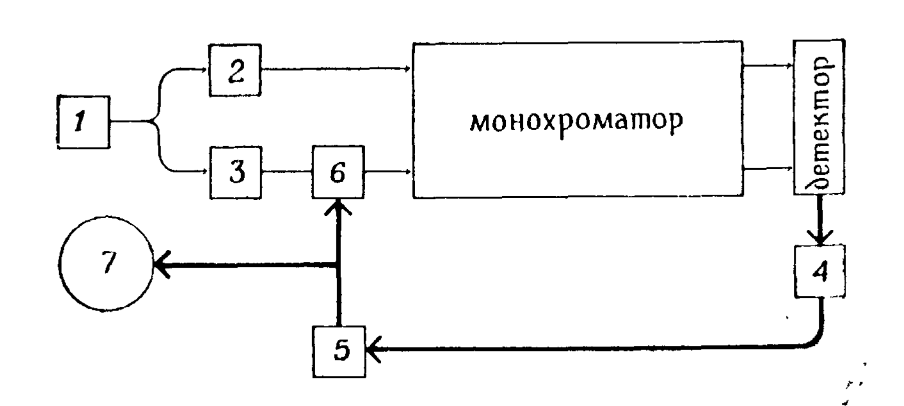


Рис. 28-11. Схематическое изображение двухлучевого инфракрасного спектрофотометра.

1 — лампа (источник инфракрасного излучения); *2* — образец; *3* — вещество сравнения; *4* — электронный усилитель сигналов, поступающих от детектора; *5* — двигатель, приводящий в движение аттенюатор луча сравнения (6); *7* — самописец. Тонкими стрелками показаны пути световых пучков, жирными—электрические или механические связи.

2. Излучение проходит через исследуемый образец и вещество сравнения, причем некоторые частоты поглощаются сильнее образцом, чем веществом сравнения.

3. На монохроматор попеременно падают оба луча (из кюветы образца и кюветы сравнения). Переключение лучей происходит очень быстро: одновременно осуществляется медленное сканирование области спектра, т. е. изменение длины волны излучения на выходе монохроматора.

4. На каждую длину волны, при которой образец поглощает сильнее, чем вещество сравнения, детектор (например, термистор) реагирует слабым током. После усиления этот ток регулирует аттенюатор луча в кювете сравнения таким образом, чтобы интенсивности обоих лучей сравнялись (принцип *оптического нуля*).

5. Перо самописца движется точно так же, как аттенюатор, вследствие либо механической связи с регулятором аттенюатора, либо электрического управления тем же усиленным сигналом от детектора. Бумага самописца движется синхронно с монохроматором под прямым углом к движению пера, поэтому определенному расстоянию на бумаге соответствует определенный интервал частот.

28.8. УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЕ СПЕКТРЫ

Электронные спектры поглощения наблюдаются в результате поглощения ультрафиолетового (УФ) и видимого излучения; при этом происходит переход (возбуждение) валентного электрона с занимаемого им уровня на уровень с более высокой энергией. По характеру поглощаемого излучения электронную спектроскопию часто называют спектроскопией в УФ и видимой области или УФ-спектроскопией.

Из всего спектра электромагнитного излучения глаз человека способен воспринимать лишь его небольшую «видимую» часть с длинами волн от 400 до 800 нм. Ультрафиолетовая область спектра простирается от 1 до 400 нм, однако, поскольку компоненты земной атмосферы поглощают излучение с длиной волны ниже 200 нм, под термином «ультрафиолетовые лучи» (или просто «ультрафиолет») обычно понимают излучение с длиной волны от 200 до 400 нм (более правильное название этой части спектра — *ближняя ультрафиолетовая область*). Для изучения области спектра от 1 до 200 нм необходимо использовать вакуумированные устройства, отсюда ее название «область вакуумного ультрафиолетового излучения» (или «дальняя ультрафиолетовая область»). Солнечная радиация состоит в значительной степени

из опасного для жизни «вакуумного ультрафиолетового излучения»; поэтому поглощение атмосферой излучения с длиной волны ниже 200 нм сохраняет жизнь на поверхности Земли. В этой главе внимание будет сосредоточено на ближней ультрафиолетовой области электромагнитного спектра.

28.9. ВОЗБУЖДЕНИЕ И РЕЛАКСАЦИЯ

При электронном возбуждении электроны связывающих σ- или π-орбиталей, а также несвязывающих орбиталей (сокращенно *n*-электроны) могут перейти на различные разрыхляющие орбитали. Таковы переходы $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ и $n \rightarrow \sigma^*$, где первая буква обозначает основное состояние, а вторая — возбужденное. Для перехода $\sigma \rightarrow \sigma^*$ требуется больше энергии, чем для

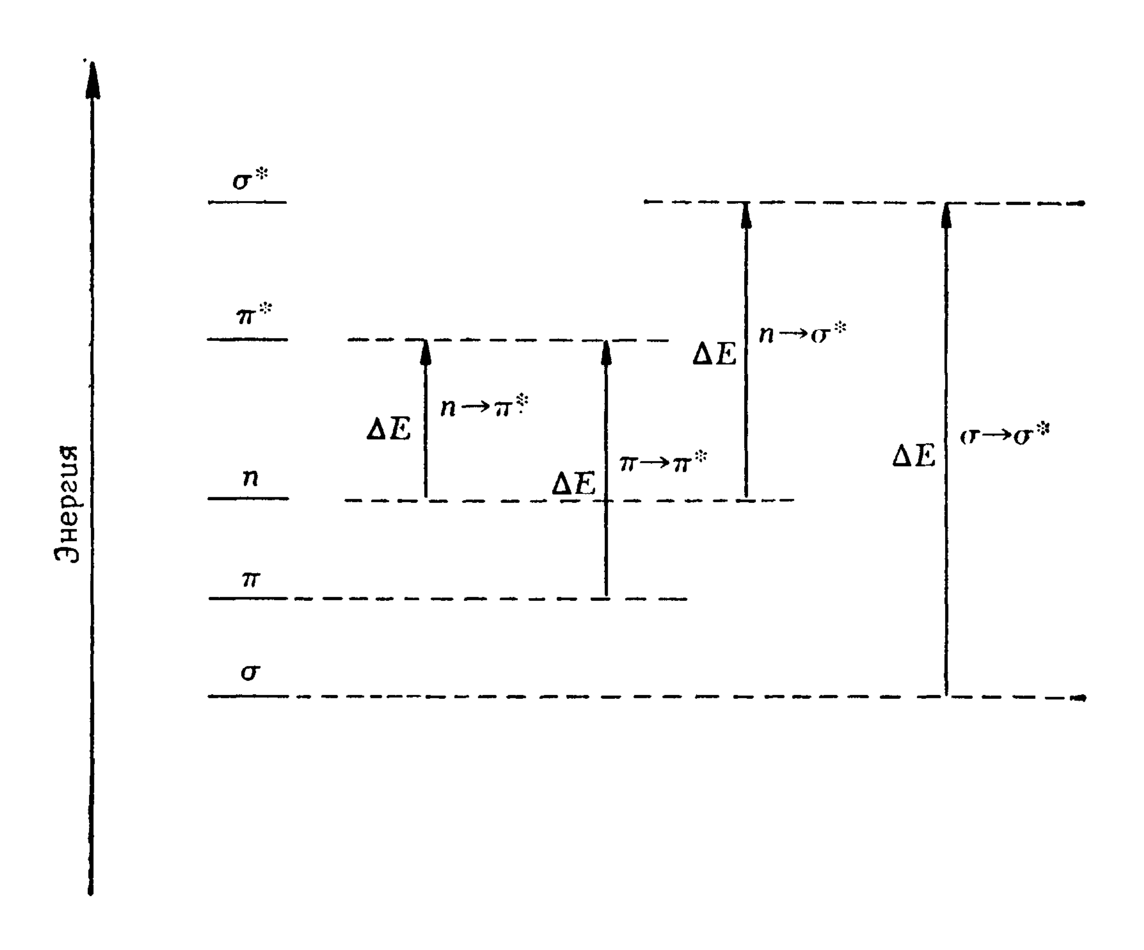


Рис. 28-12. Относительные энергии электронных переходов.

указанных выше, и такой переход можно наблюдать лишь в коротковолновой области вакуумного ультрафиолета. *Относительные* энергии всех четырех переходов показаны на рис. 28-12.

Молекула, переведенная в возбужденное электронное состояние, может потерять избыток энергии любым путем из перечисленных ниже. Этот путь определится каждой отдельной молекулой и типом перехода, вызванного поглощением энергии.

1. *Разрыв связи*: обычно приводит к необратимой химической реакции.

2. *Испускание*: излучается радиация той же частоты, что и поглощенная.

3. *Флуоресценция*: после возбуждения наблюдается излучение с длиной волны большей, чем поглощенная. Флуоресценция происходит быстро, часто за время менее 10^{-6} с после поглощения.

4. *Фосфоресценция*: после возбуждения излучается более длинноволновая радиация, чем поглощенная. Испускание может продолжаться несколько часов после возбуждения. (*Биофосфоресценция*, присущая некоторым водорослям, вызвана химическими реакциями и не является «фосфоресценцией» в указанном здесь смысле этого слова.)

5. *Безызлучательные переходы*: некоторые молекулы, поглотив энергию ультрафиолетового излучения, могут потерять эту энергию в результате процессов, не сопровождающихся излучением.

Хотя флуоресцентная и фосфоресцентная эмиссионная спектроскопия выходит за рамки настоящей книги, эти явления нашли много важных практических приложений. Упомянем, например, об использовании флуоресцирующих соединений для приготовления «оптических осветлителей». Оптический осветлитель поглощает ультрафиолетовое излучение, но излучает поглощенную энергию в виде красно-синей флуоресценции, маскируя таким образом менее желательный желтый цвет некоторых изделий. Так как флуоресцентное испускание может быть очень интенсивным и вызывает поглощение и излучение с характеристическими длинами волн, флуоресценцией пользуются во многих аналитических процедурах, например для оценки уровня адреналина в крови и моче.

28.10. ЗАКОН БЕРА—БУГЕРА—ЛАМБЕРТА

Для съемки ультрафиолетовых спектров, как правило, используют раствор (в непоглощающем растворителе), помещаемый в кювету с прозрачными для УФ-излучения стенками (например, из плавленого кварца). Спектры обычно получают на двухлучевом приборе, используя растворитель в качестве вещества сравнения.

Величина поглощенного излучения прямо пропорциональна числу молекул растворенного вещества на пути «луча» и поэтому возрастает с увеличением концентрации и/или толщины образца (т. е. *с длиной оптического пути* в кювете).

При любой длине волны интенсивность света, выходящего из раствора (I), связана с интенсивностью света, входящего в раствор (I_0) соотношением, называемым **законом Бера — Бугера — Ламберта** или (**Бера — Ламберта**):

$$\lg (I_0/I) = abc,$$

где a — коэффициент погашения, «константа», зависящая от λ, но не зависящая от концентрации; b — длина оптического пути; c — концентрация.

При c, выраженной в молях на литр раствора и b — в сантиметрах, a принимает значение **молярного коэффициента погашения** ε.

В старой литературе величину ε называли **молярным коэффициентом экстинкции**. Хотя ε выражается в определенных единицах (каких?), ее обычно приводят как безразмерную величину.

Величину радиации, поглощенной раствором, можно охарактеризовать погашением A (в старых работах ее называли «оптической плотностью») или пропусканием T, которые связаны соотношениями

$$A = \lg (I_0/I)$$
$$T = I/I_0$$
$$A = -\lg T$$

Если молекулярная масса вещества неизвестна или если образец представляет собой смесь веществ, то вместо ε используют величину $E^{1\%}_{1 см}$, равную коэффициенту погашения 1 см раствора, содержащего 1 г растворенного вещества в 100 мл раствора.

При описании спектра обычно приводят только положения максимумов поглощения и «плеч», а также соответствующие значения ε, например $\lambda^{гексан}_{макс} = 235$ нм (ε 5400). Указывают и растворитель, поскольку он может влиять и на λ, и на ε.

28.11. ХРОМОФОРЫ

Насыщенные углеводороды, эфиры (алкил-О-алкил) и спирты (алкил-О—Н) не поглощают выше ~200 нм и поэтому используются в УФ-спектроскопии в качестве растворителей. Среди чаще всего используемых растворителей находятся 2,2,4-триметилпентан, циклогексан, метилциклогексан и 95%-ный этиловый спирт.

Простая функциональная группа, ответственная за поглощение с характеристическими величинами λ и ε, называется **хромофором** (табл. 28-4). Обычно предполагают, что спектры веществ сходны, если их молекулы содержат одинаковые хромофоры. Если молекулы содержат два хромофора, разделенных более чем одной простой связью, то спектр соединения представляет собой сумму спектральных характеристик индивидуальных хромофоров. Если, однако, два хромофора разделены только одной простой связью (т. е. если хромофоры *сопряжены*), спектр соединения уже не будет суммой спектров индивидуальных хромофоров. В этом случае две простые группы образуют новый, больший хромофор с новыми спектральными характеристиками (см., например, данные табл. 13-2).

Таблица 28-4

Ультрафиолетовые хромофоры

Функциональная группа		λ_{max}, нм (ε)
строение	название	
—C≡C—	Ацетиленовая	175 (5 000)
>C=C=C<	Алленовая	185 (10 000)
—C≡N	Циано	340 (100)
$—NO_2$	Нитро	210 (15 000)
$—NO_2$	То же	280 (20)
$—C_6H_5$	Фенильная	208 (3 000)
$—C_6H_5$	То же	265 (150)
>C=O	Карбонильная	280 (20)
>C=N—	Азометиновая	190 (5 000)
—COOH—	Карбоксильная	205 (50)
—S—S—	Дисульфидная	215 (400) [a]
—I	Иод	260 (400)

[a] Плечо.

Функциональные группы, которые сами по себе не поглощают в близком ультрафиолете, могут влиять на поведение сопряженного с ними хромофора. Такие группы, называемые **ауксохромами**, обычно вызывают появление поглощения при больших длинах волн и с большими значениями ε, чем это обычно свойственно данному хромофору. Представителями ауксохромов являются группы —SH, $—NH_2$ и —OH.

По-видимому, наиболее широко применялись сложные хромофоры в области структурных исследований стероидов. Представленные ниже эмпирические правила вытекают главным образом из работ Л. Физера и Р. Вуд-

варда. Данные табл. 28-5 и 28-6 позволяют рассчитать λ_{max} для сопряженных диенов C=C—C=C и сопряженных енонов C=C—C=O соответственно.

Таблица 28-5

Инкременты для расчета поглощения сопряженных диенов

Группа	Инкремент, нм
Незамещенный гетероаннулярный диен	214
Незамещенный гомоаннулярный диен	253
Заместители:	
дополнительная сопряженная двойная связь	30
алкильный заместитель при двойной связи	5
экзоциклическая двойная связь	5
—N (алкил)$_2$	60
—S—алкил	30
—O—алкил	6
—Cl, —Br	5

Таблица 28-6

Инкременты для расчета поглощения сопряженных енонов

Группа	Инкремент, нм
Незамещенное 6-членное кольцо или ациклическое соединение	215
Незамещенное 5-членное кольцо	202
Незамещенный α,β-ненасыщенный альдегид	207

δ, δ \C=C—C=C—C=O (γ β α)

Инкремент заместителей

Заместитель	Положение	Инкремент, нм
Алкил	α	10
	β	12
	γ	18
	δ	18
Гидроксил	α	35
	β	30
	γ	—
	δ	50
Экзоциклическая двойная связь		5
Гетероаннулярная двойная связь, продолжающая сопряжение		30
Гомоаннулярная двойная связь, продолжающая сопряжение		68

Задача. Предсказать положение λ_{max} для *A*.

A

Решение. Поскольку двойные связи присутствуют в двух различных кольцах, в качестве исходного можно использовать инкремент для гетероаннулярного диена, 214 нм. Четыре алкильные группы (отмеченные кружком), присоединенные к двойным связям, увеличивают λ_{max} на $5 \times 4 = 20$ нм. Наконец, каждая двойная связь является экзоциклической по отношению к «другому» кольцу, что увеличивает λ_{max} еще на $5 \times 2 = 10$ нм. Отсюда предсказанная величина $\lambda_{max} = 214 + 20 + 10 = 244$ нм; измеренная величина $\lambda_{max} = 245$ нм.

Задача. На основании УФ-спектров идентифицировать образцы 1 и 2 как холеста-4-ен-3-он (А) или холеста-4,6-диен-3-он (Б). Образец 1 имеет максимум поглощения при 241 нм, а образец 2 — при 281 нм.

А Б

Решение. Для А соответствующим незамещенным соединением является 6-членный циклический енон (215 нм). Два заместителя в β-положениях (отмеченные кружком) «добавляют» 12×2 нм. Двойная связь является экзоциклической по отношению к стероидному кольцу В, что увеличивает λ_{max} еще на 5×1 нм. Отсюда рассчитанное значение $\lambda_{max} = 215 + 24 + 5 = 244$ нм.

Для Б соответствующим незамещенным соединением является тот же 6-членный циклический енон (215 нм). Кроме того, присутствуют одна β- и одна δ-алкильные группы (отмеченные кружком и квадратом), «добавляющие» 12 и 18 нм соответственно. Двойная связь кольца *A* является экзоциклической по отношению к кольцу В (вклад в λ_{max} составляет 5 нм). Двойная связь в кольце В гетероаннулярна к исходному незамещенному циклу (кольцу *A* стероида) *и увеличивает* цепь сопряжения; соответствующее увеличение λ_{max} равно 30 нм. Отсюда рассчитанное значение $\lambda_{max} = 215 + 12 + 18 + 5 + 30 = 280$ нм. Таким образом, образец 1 имеет строение А, а образец 2 — Б.

28.12. ПРИМЕНЕНИЕ УФ-СПЕКТРОСКОПИИ

В течение долгого времени электронная спектроскопия использовалась для изучения строения органических соединений, и известно много приложений УФ-спектроскопии к органической химии. В этом обсуждении многие приложения даже не упоминаются и внимание читателя будет сосредоточено на доказательстве строения и определении степени чистоты с помощью УФ-спектров.

А. КОНСТАТАЦИЯ НАЛИЧИЯ И ОТСУТСТВИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

Если в УФ-спектре соединения отсутствуют максимумы поглощения с λ_{max} выше приблизительно 200 нм, то соединение не может содержать сопряженный хромофор (например, C=C—C=C), альдегидную группу (R—CHO) или кетогруппу (R—CO—R), бензольное кольцо ($R—C_6H_5$), бром или иод.

Однако в нем могут быть фтор, хлор, изолированная двойная связь (C=C), карбоксильная группа ($R—CO_2H$), цианогруппа (—C≡N), гидроксильная группа (R—OH), меркаптогруппа (R—SH) или аминогруппа ($—NH_2$).

Б. ХАРАКТЕР И СТЕПЕНЬ СОПРЯЖЕНИЯ

Иллюстрацией вышеизложенного может служить расчет λ_{max} стероидов. Другой пример — оценка степени сопряжения простых полиенов типа $R—(C{=}C)_n—R$. Такая оценка возможна благодаря тому, что каждая дополнительная ненасыщенная связь сдвигает самую длинноволновую полосу в область еще бо́льших длин волн.

$CH_3(CH{=}CH)_8CH_3$	λ_{max}=420 нм	во всех случаях
$CH_3(CH{=}CH)_9CH_3$	λ_{max}=440 нм	двойные связи имеют
$CH_3(CH{=}CH)_{10}CH_3$	λ_{max}=476 нм	*транс*-конфигурацию

Эти три алкена поглощают в видимой области и поэтому окрашены. Если бы они не поглощали в видимой области, они были бы белыми (правильнее — бесцветными). Значение сопряжения как фактора, сдвигающего λ_{max} в видимую область, демонстрируется на примере β-каротина: λ_{max} = = 447 нм

β-каротин

β-Каротин — предшественник витаминов группы А и является поэтому важным компонентом питания человека. Кроме того, в организме β-каротин превращается в производное 11-*цис*-ретиналя — вещества, ответственного за поглощение света в зрительном процессе.

H O

11-*цис*-ретиналь

Существование особой, сильно сопряженной ненасыщенной системы приводит к тому, что максимум поглощения 11-*цис*-ретиналя находится в середине видимой области.

В. ЧИСТОТА ОБРАЗЦА

Соединения с большой величиной λ_{max} часто могут быть определены даже при низкой концентрации, если они присутствуют в качестве примесей в образцах веществ, имеющих слабое поглощение в области λ_{max} примеси. Примером является определение бензола, присутствующего в низкой концентрации в качестве примеси в этиловом спирте.

Этиловый спирт, содержащий воду, может быть обезвожен перегонкой водного этанола с бензолом. Ввиду токсичности бензола существенно, чтобы весь спирт, используемый для приготовления лекарств или для внутреннего

потребления, был очищен от бензола *. Один из методов определения остаточного бензола заключается в изучении УФ-спектра образца вблизи 260 нм. При этой длине волны этанол прозрачен, а бензол имеет максимум поглощения с ε 230.

Задача. Рассчитайте A при 260 нм раствора, содержащего 1 г бензола в 100 л этанола. Длина оптического пути 1 см.

Решение.

$$A = abc$$

$$c = \frac{1\ \text{г}}{78\ \text{г/моль} \cdot 100\ \text{л}} = 1{,}28 \cdot 10^{-4}\ \text{г/л}$$

$$A = 230 \cdot 1 \cdot 1{,}28 \cdot 10^{-4} = 0{,}0295$$

Даже такое малое погашение может быть установлено при помощи спектрофотометра.

28.13. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ. ВВЕДЕНИЕ

В отличие от инфракрасной или ультрафиолетовой спектроскопии — методов, не вызывающих разрушения образца,— масс-спектрометрия является методом, приводящим к деструкции образца. Масс-спектр показывает степень деструкции молекул вещества под действием электронного удара. Когда электронный пучок низкой энергии (около 10 эВ) ударяет молекулу вещества, находящегося в масс-спектрометре в парообразном состоянии, эта молекула обычно теряет один электрон и образует молекулярный ион. Если же молекула испытывает удар электронного пучка высокой энергии (около 70 эВ), то первоначально образовавшийся молекулярный ион распадается на более мелкие фрагменты. Одни из этих фрагментов будут заряжены, а другие — нет. Масс-спектры позволяют изучать лишь заряженные фрагменты. Вследствие низкого давления в масс-спектрометре (около 10^{-7} мм рт. ст.) за ударом молекулы пучком электронов высокой энергии могут последовать лишь *внутри*молекулярные реакции. Некоторые типы процессов, которые могут происходить после удара, схематически представлены ниже. Масс-спектрометр показан на рис. 28-13.

$$\text{A—B—C—D—E} \xrightarrow[\text{10 эВ}]{\text{пучок электронов}} \underset{\text{молекулярный ион}}{[\text{A—B—C—D—E}]^{\bullet\oplus}} + e^{\ominus}$$

$$\text{A—B—C—D—E} \xrightarrow[\text{70 эВ}]{\text{пучок электронов}} \underset{\text{молекулярный ион}}{[\text{A—B—C—D—E}]^{\bullet\oplus}} + e^{\ominus}$$

Молекулярный ион $\xrightarrow{\text{фрагментация}}$ $[\text{A—B}]^{\oplus} + [\text{C—D—E}]^{\bullet}$

Молекулярный ион $\xrightarrow{\text{перегруппировка}}$ $[\text{A—B—E—C—D}]^{\bullet\oplus}$

$$[\text{A—B—E—C—D}]^{\bullet\oplus} \xrightarrow{\text{фрагментация}} [\text{A—B}]^{\bullet} + [\text{E—C—D}]^{\oplus}$$

$$[\text{A—B—E—C—D}]^{\bullet\oplus} \xrightarrow{\text{фрагментация}} [\text{A—B—E}]^{\bullet\oplus} + \text{CD}$$

---

* Спирт, применяемый для приготовления напитков или лекарственных экстрактов, получается исключительно путем брожения и не подвергается абсолютированию азеотропной перегонкой с бензолом.— *Прим. ред.*

Двумя основными приложениями масс-спектрометрии являются: а) определение точной молекулярной массы и молекулярной формулы и б) исследование строения. Первое из этих приложений зависит от идентификации

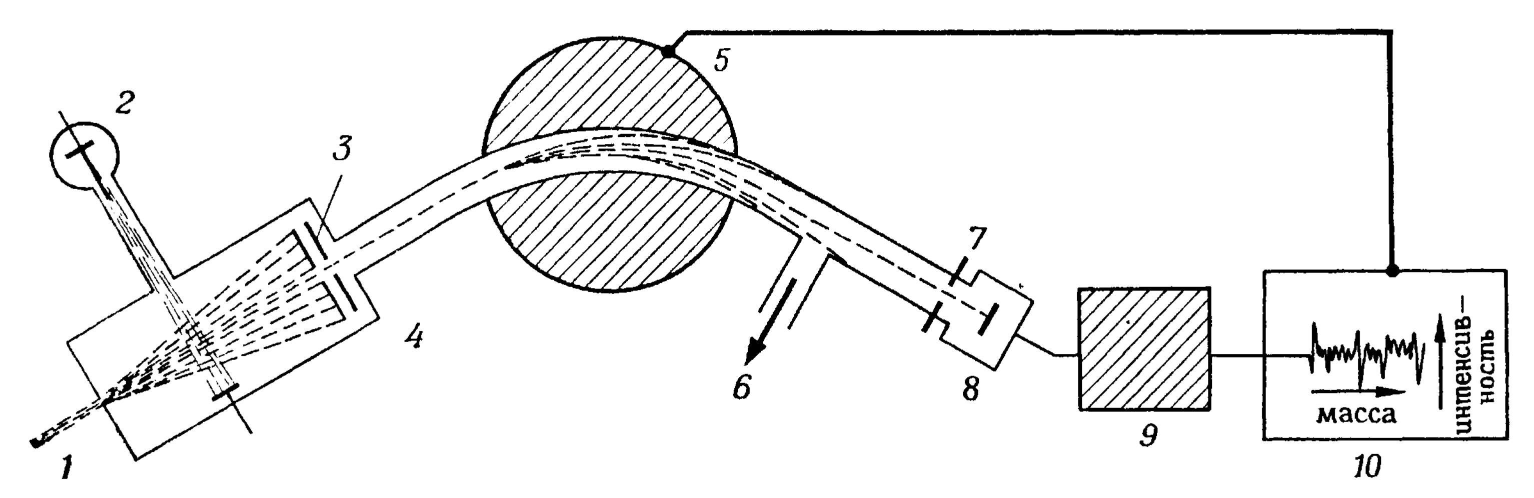


Рис. 28-13. Блок-схема масс-спектрометра. (Из работы: *Moore* J. A. Elementary Organic Chemistry. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1974.)

1 — ввод образца; 2 — источник электронов; 3 — ускоряющие пластины и щели; 4 — ионизационная камера; 5 — магнит с переменным полем; 6 — вакуумный насос; 7 — щель; 8 — коллектор ионов; 9 — усилитель; 10 — спектрограмма.

молекулярного иона и основано на использовании пучка электронов низкой энергии. Для второго необходим распад молекулярного иона и анализ образующихся фрагментов; в этом случае используется пучок электронов высокой энергии.

28.14. МОЛЕКУЛЯРНАЯ МАССА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФОРМУЛЫ

Масс-спектр изображает зависимость интенсивности сигнала (ордината) от отношения массы к заряду (*m/e*, абсцисса) для различных заряженных продуктов, образующихся при распаде вещества. Поскольку заряд *e* этих

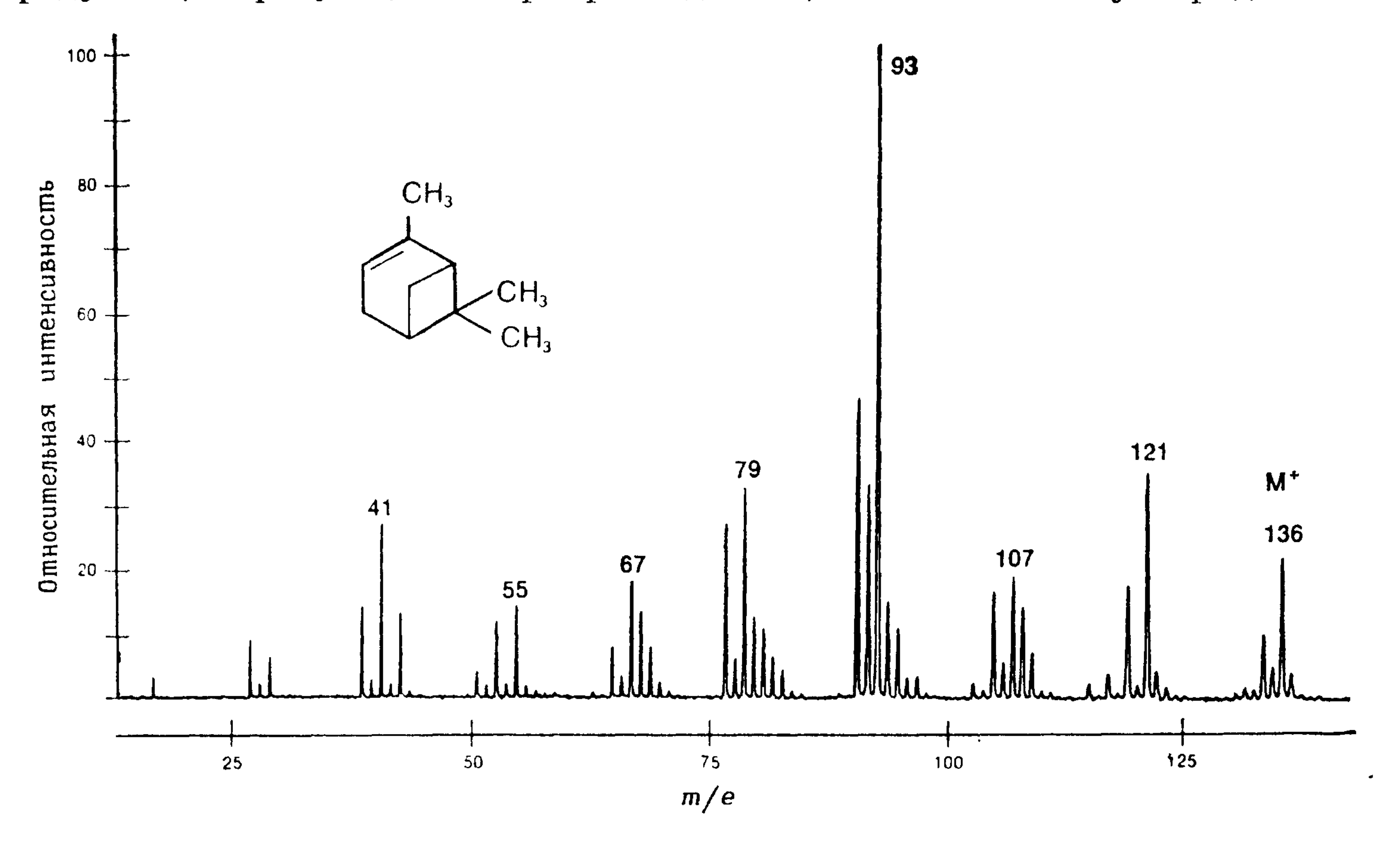


Рис. 28-14. Масс-спектр α-пинена.

Максимальный пик отвечает отношению *m/e* 93, а пик молекулярного иона — отношению *m/e* 136.

ионов обычно равен 1, отношение *m/e* в действительности отвечает массе иона. Иллюстрацией этого является масс-спектр, показанный на рис. 28-14.

При низкой энергии пучка электронов наиболее интенсивный пик в спектре (так называемый *максимальный*, или *основной* пик) обычно соответствует молекулярному иону *исходной* молекулы. Пик молекулярного иона иногда называют *пиком исходного иона*. Поскольку заряд исходного иона равен 1, отношение m/e для этого пика дает молекулярную массу исследуемого вещества. Пик молекулярного (исходного) иона в спектре, представленном на рис. 28-14, наблюдается при m/e 136, а максимальный (основной) пик — при m/e 93.

При обычной энергии ионизации (70 эВ) интенсивность пика молекулярного иона $M\cdot^{\oplus}$, претерпевающего последующие реакции, уменьшается. Поэтому максимальный пик в спектре — не всегда пик $M\cdot^{\oplus}$. К тому же и пик с наивысшей массой может не соответствовать $M\cdot^{\oplus}$, так как: а) возможна полная фрагментация $M\cdot^{\oplus}$ и б) наличие изотопов приведет к образованию меньших по интенсивности пиков с величинами m/e, равными $M+1$, $M+2$ и т. д. В спектре эти изотопные пики и будут пиками с наивысшими массами. Тщательное рассмотрение рис. 28-14 позволяет обнаружить такие пики с m/e выше 136.

Молекулярную формулу можно получить из масс-спектра несколькими путями. С помощью спектрометра высокого разрешения, измеряющего m/e с точностью до четырех знаков после запятой, можно найти точную молекулярную массу и, пользуясь соответствующими таблицами, определить молекулярную формулу вещества. Например, массовые числа для N_2 и C_2H_4 одинаковы (28,0), однако в первом случае точная масса составляет 28,0061, а во втором —28,0313. Эти величины легко различить с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения.

Молекулярную формулу можно получить также из масс-спектров среднего или низкого разрешения, сравнивая интенсивности различных изотопных пиков с интенсивностью пика молекулярного иона. Зная естественное содержание изотопов и их массы, для любой молекулярной формулы можно рассчитать (а значит, и предсказать!) ожидаемые интенсивности пиков $M+1$ и $M+2$ по отношению к пику молекулярного иона. (Здесь следует отметить, что пик молекулярного иона $M\cdot^{\oplus}$ — это пик, образующийся благодаря присутствию в молекуле наиболее распространенного изотопа каждого элемента.) Имеются обширные таблицы этих данных, а их сокращенный вариант приведен в книге Р. Сильверстейна, Г. Басслера, Т. Моррила *. Примером данных, которые можно найти в соответствующих справочных пособиях, является табл. 28-7. Как следует из табл. 28-7, сравнение интенсивности пиков $M\cdot^{\oplus}$, $M+1$ и $M+2$ позволяет отличить друг от друга $C_3H_2N_2$, C_4H_4N и C_5H_6, несмотря на одинаковое значение массового числа (66).

Таблица 28-7

Изотопные пики для $M\cdot^{\oplus}=66$

Формула	Интенсивности		
	$M\cdot^{\oplus}$	$M+1$	$M+2$
$C_3H_2N_2$	100	4,04	0,06
C_4H_4N	100	4,77	0,09
C_5H_6	100	5,50	0,12

* Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т.: Спектроскопическая идентификация органических соединений. — М.: Мир, 1977.

28.15. СЕРА, АЗОТ И ГАЛОГЕНЫ

Наличие серы и ее количество в молекуле часто могут быть установлены по интенсивности пика $M + 2$. Сера имеет два изотопа — ^{32}S (95%) и ^{34}S (4,2%); поэтому можно ожидать, что в соединениях с одним атомом серы будет наблюдаться пик $M + 2$ с интенсивностью $\sim$ 4% от интенсивности пика молекулярного иона. На части масс-спектра, показанной на рис.

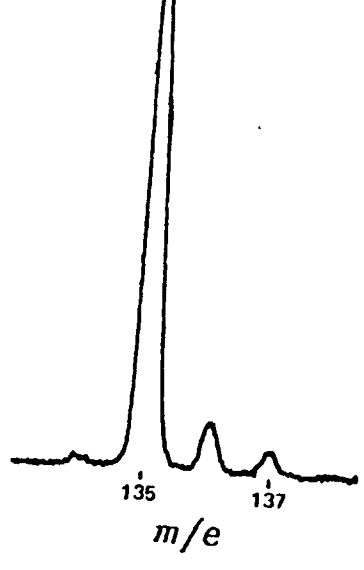


Рис. 28-15. Молекулярный ион и два изотопных пика в спектре бензтиазола. Этих трех пиков достаточно, чтобы определить молекулярную формулу C_7H_5NS.

28-15, мы видим молекулярный ион (*m/e* 135) и изотопные пики бензтиазола. Интенсивность пика $M + 2$ составляет примерно 4% интенсивности пика $M\cdot^{\oplus}$, свидетельствуя о наличии только одного атома серы в молекуле. (При

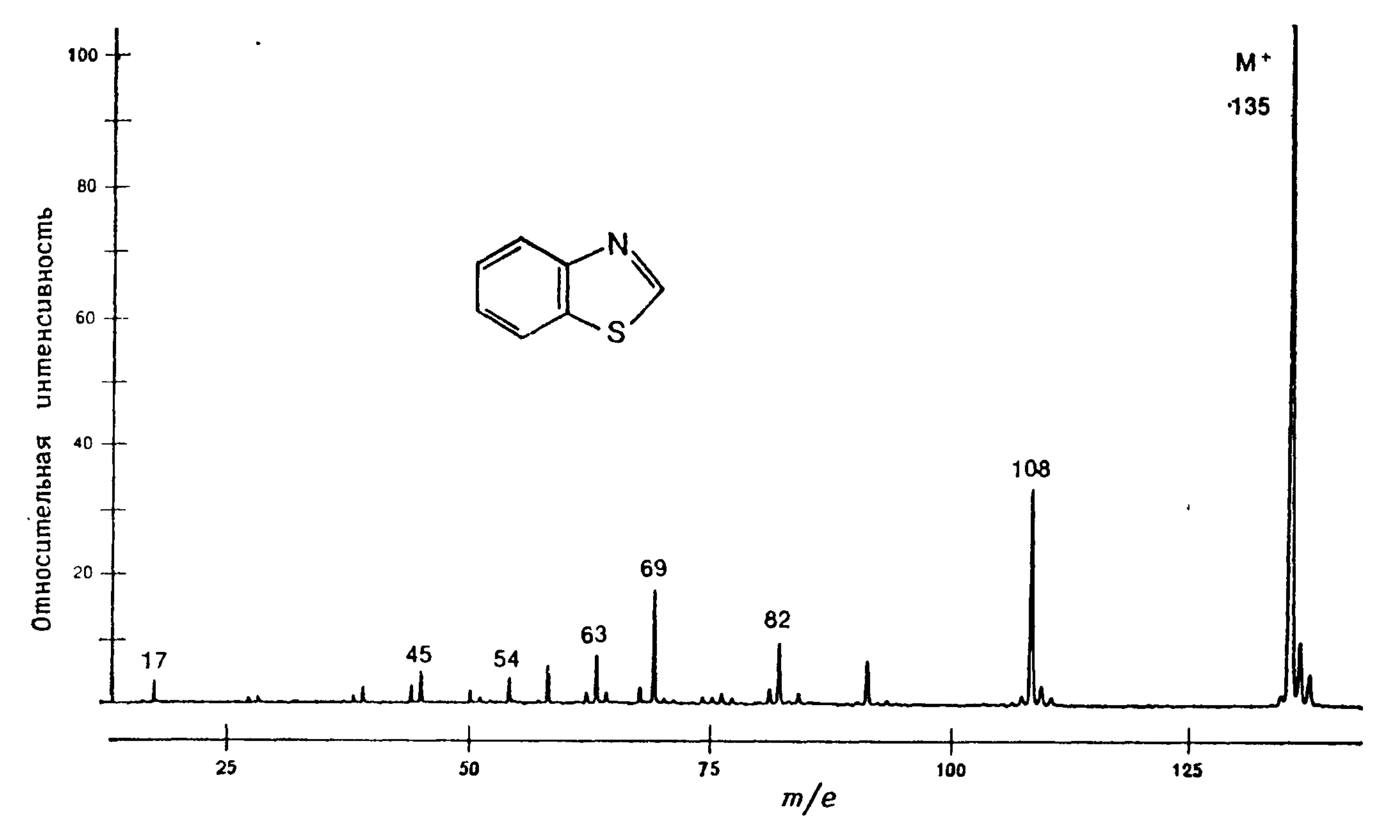


Рис. 28-16. Масс-спектр бензтиазола.

этом предполагается, что не существует других значительных вкладов в пик $M + 2$; для данного соединения это предположение справедливо.)

Интенсивность пика $M + 1$ равна примерно 8% интенсивности пика $M\cdot^{\oplus}$. Предполагая, что основной вклад в пик $M + 1$ обусловлен углеродом-13, и учитывая, что относительное содержание ^{13}C составляет 1,11%, мы можем вычислить, что бензтиазол содержит семь атомов углерода (8,0/1,11 $\approx$ $\approx$ 7,2). Пик молекулярного иона имеет нечетное значение *m/e*, а это часто означает нечетное число атомов азота в молекуле (см. словарь основных терминов **«Азотное правило»**).

Сопоставление всех этих данных позволяет заключить, что бензтиазолу

с молекулярной массой 135 отвечает формула C_7H_5NS. Полный масс-спектр бензтиазола (на среднем разрешении) и его структура изображены на рис. 28-16.

Бром существует в виде двух, почти равных по относительному содержанию стабильных изотопов (^{79}Br и ^{81}Br), разделенных двумя единицами массы. Хлор также представлен двумя стабильными изотопами (^{35}Cl и ^{37}Cl),

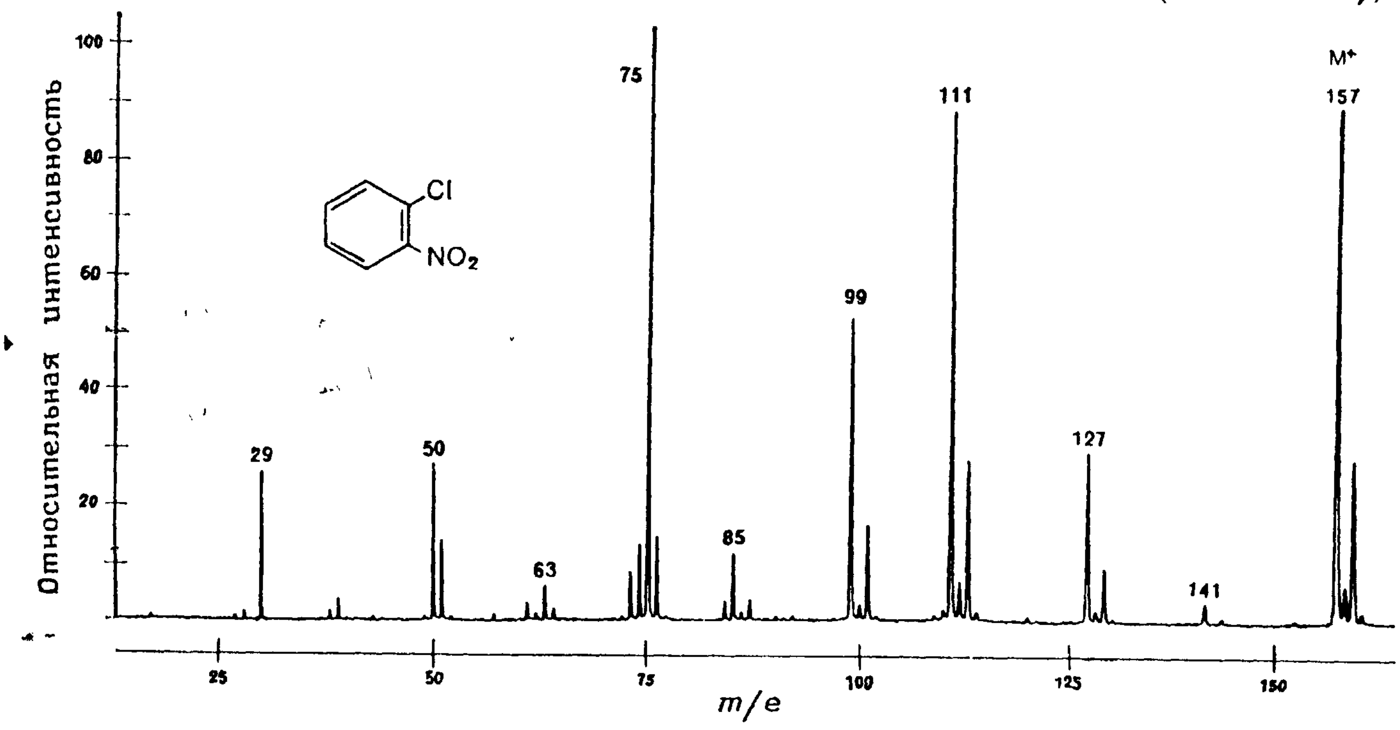


Рис. 28-17. Масс-спектр 1-хлор-2-нитробензола.

разделенными двумя единицами массы, однако их относительное содержание составляет 3 : 1. Присутствие брома и/или хлора обнаруживается по появлению сравнительно интенсивных пиков $M + 2$. Масс-спектр 1-хлор-2-нитробензола (рис. 28-17) иллюстрирует этот эффект.

28.16. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ РАСПАД

В последние годы наибольшие усилия в области масс-спектрометрии были направлены на изучение реакций молекулярных ионов. К сожалению, мы

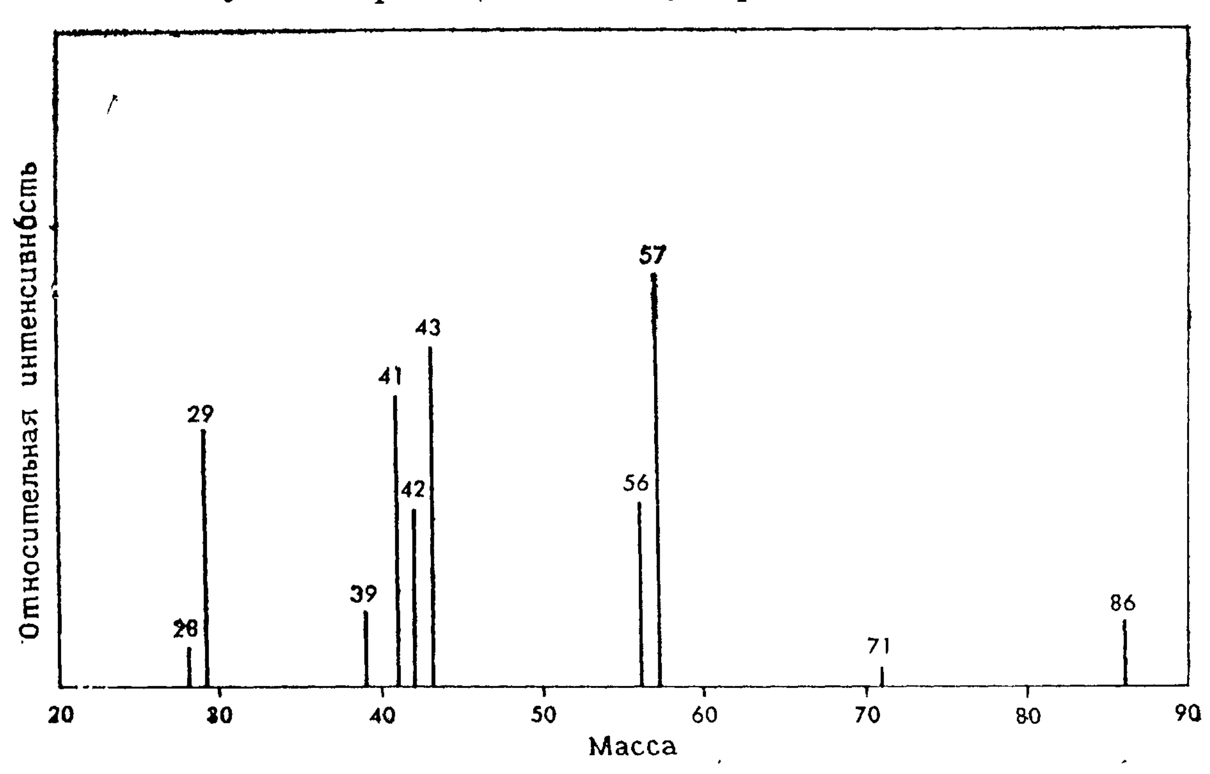


Рис. 28-18. Масс-спектр гексана. (Из работы: *Moore J. A.* Elementary Organic Chemistry. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1974.)

можем уделить этому вопросу очень немного места и рассмотрим масс-спектры только трех соединений: *н*-гексана, *н*-гексадекана и метилсалицилата.

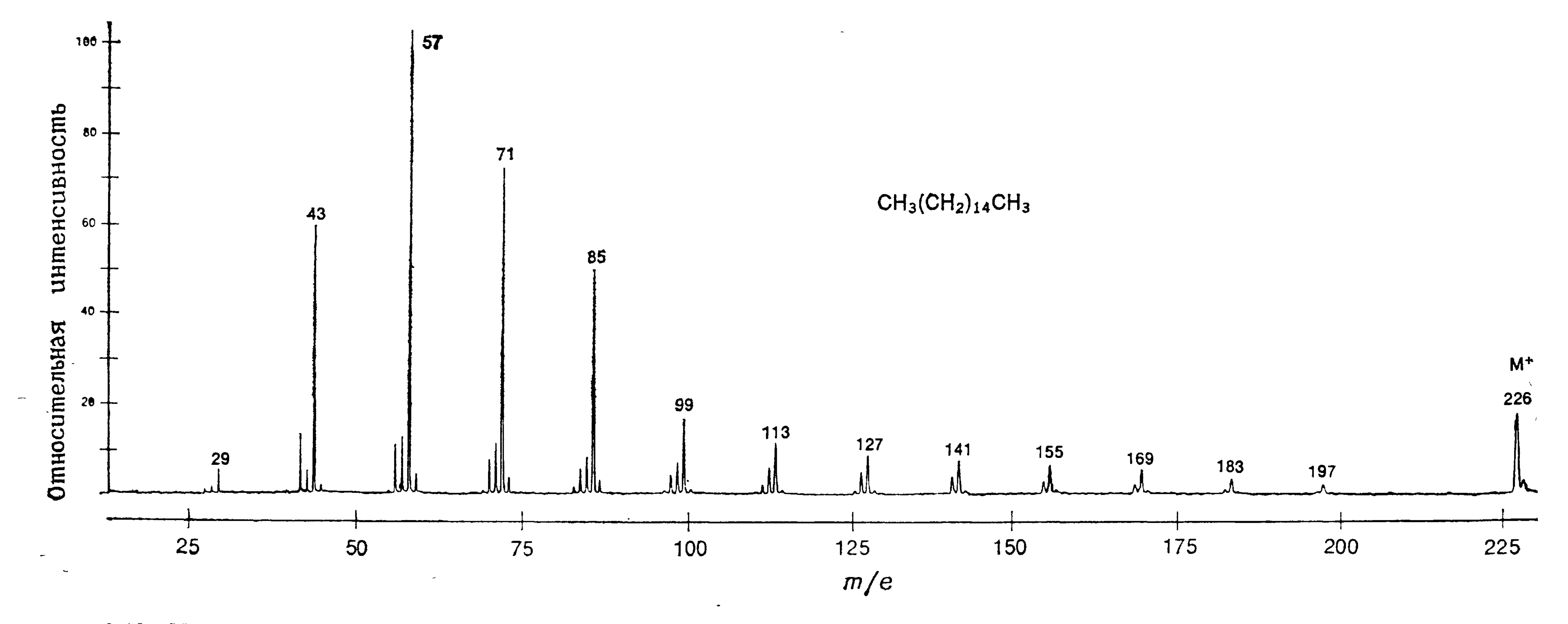


Рис. 28-19. Масс-спектр *н*-гексадекана.

Спектр подобного вида характерен для насыщенных углеводородов или для алкильного остатка с длинной цепью в сложном соединении. Эти гомологические серии ионов могут быть представлены формулой C_nH_{2n+1}. Следует отметить, что группы ионов отделены интервалами в 14 а. е., что указывает на последовательную потерю метиленовых групп.

н-**ГЕКСАН.** Масс-спектр гексана схематически показан на рис. 28-18. Общий вид спектра характеризуется распределением пиков осколочных ионов группами с интервалом в 14 единиц массы, что отвечает отрыву метиленового (CH_2) звена. Как мы убедимся на следующем примере, такой общий вид спектра типичен для неразветвленных насыщенных углеводородов. Максимальный пик в каждой группе (кластере) отвечает катиону, образовавшемуся при потере алкильного радикала. Менее интенсивные пики возникают при дальнейшей потере атомов водорода. В целом различия в относительном содержании (интенсивности) отражают различия в устойчивости различных ионов.

$$[CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2]^{\cdot\oplus} \text{ (молекулярный ион)} \longrightarrow \begin{cases} CH_3CH_2CH_2CH_2^{\oplus} + CH_3CH_2^{\cdot} & m/e\ 57 \\ CH_3CH_2CH_2^{\oplus} + CH_3CH_2CH_2^{\cdot} & m/e\ 43 \\ CH_3CH_2^{\oplus} + CH_3CH_2CH_2CH_2^{\cdot} & m/e\ 29 \end{cases}$$

н-**ГЕКСАДЕКАН.** В масс-спектре *н*-гексадекана (рис. 28-19) совершенно отчетливо проявляется тот тип фрагментации углеводородов с неразветвленной цепью, о котором говорилось выше.

МЕТИЛСАЛИЦИЛАТ. Молекулярный ион метилсалицилата быстро теряет метанол, что приводит к образованию фрагмента с *m/e* 120. Предпола-

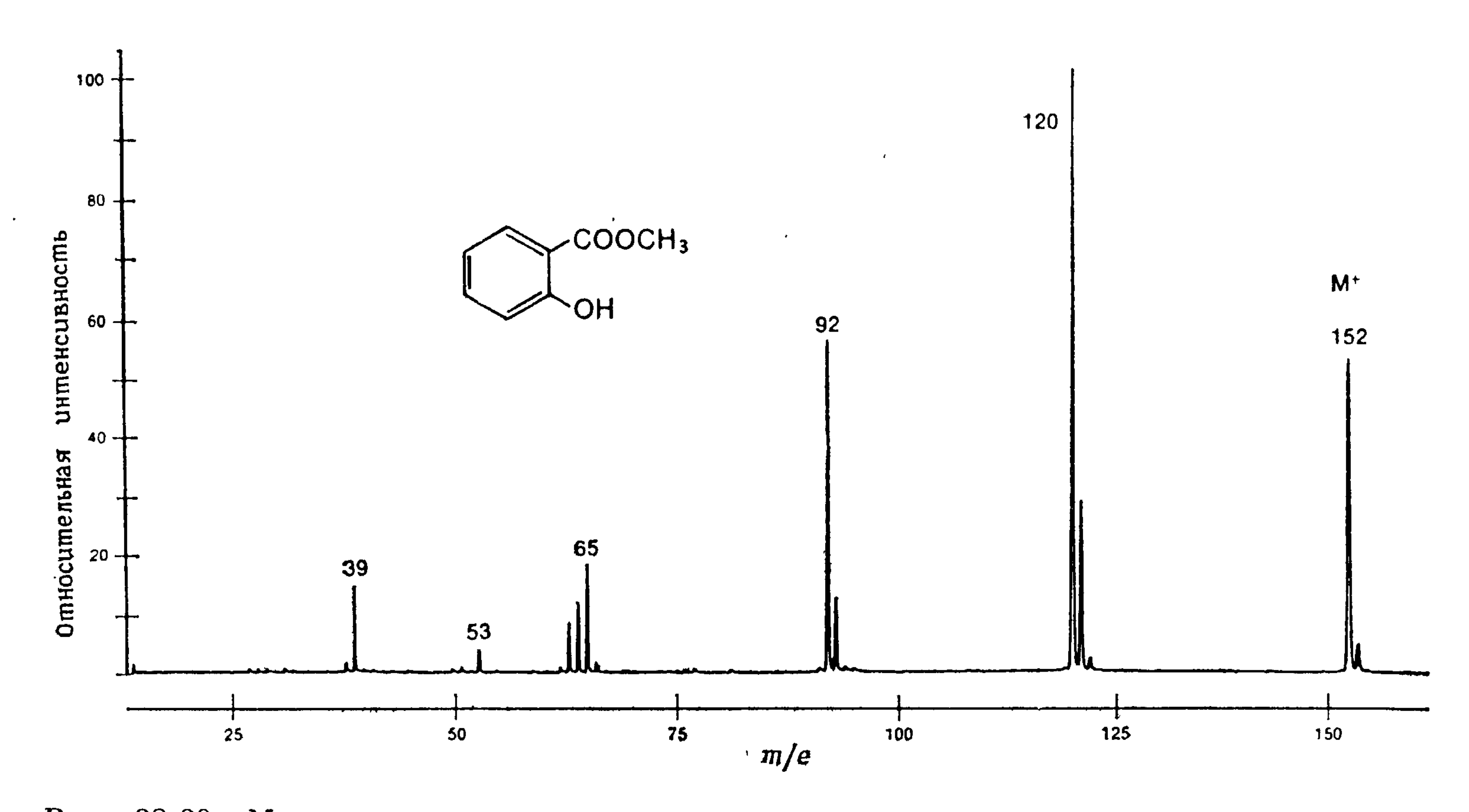


Рис. 28-20. Масс-спектр метилсалицилата.

гают, что этот процесс проходит через 6-членное переходное состояние. Такое переходное состояние типично для любой *орто*-замещенной бензойной кислоты и ее эфиров, если в *орто*-заместителе имеется α-атом водорода. Поэтому о фрагментации подобного типа говорят, что она обусловлена «*орто*-эффектом». Масс-спектр метилсалицилата изображен на рис. 28-20.

$$\left[o\text{-}HO{-}C_6H_4{-}C({=}O){-}O{-}CH_3 \right]^{\cdot\oplus} \longrightarrow \left[C_6H_4({=}O)({=}C{=}O) \right]^{\cdot\oplus} + CH_3OH$$

m/e 120 **«орто-эффект»**

28.17. О ЧЕМ МЫ НЕ СКАЗАЛИ

Мы только слегка затронули область применения масс-спектрометрии в органической химии. Мы не сказали, например, о том, что можно соединить при помощи специального устройства масс-спектрометр с газовым хроматографом и получить наиболее мощный метод из известных в настоящее время методов разделения и анализа химических соединений. Мы не сказали о том, что большая часть масс-спектров сейчас интерпретируется с помощью вычислительных машин. Существуют такие системы, где необходимо только ввести образец в газовый хроматограф, а на другом «конце» вычислительная машина напечатает список того, что содержится в вашем образце.

$$\text{(а)} \longrightarrow \text{(б)}, \quad Me = CH_3$$

а—сахар, плохо поддающийся изучению методом масс-спектрометрии
б—триметилсилильное производное этого сахара, легко поддающееся изучению методом масс-спектрометрии

Мы не сказали и о том, что углеводы — соединения совершенно нелетучие — можно изучать методом масс-спектрометрии, если их предварительно превратить в летучие производные, такие, как триметилсилильные эфиры.

Мы не сказали о том, что аминокислоты и небольшие пептиды можно изучать с помощью масс-спектрометрии, если их предварительно превратить в летучие производные.

$$H_3\overset{\oplus}{N}-\underset{}{CH}(R)-CO_2^{\ominus} \xrightarrow{CF_3COCl} CF_3CONH-CH(R)-CO_2H \xrightarrow{CH_2N_2} CF_3CONH-CH(R)-CO_2CH_3$$

аминокислота—нелетучее соединение; летучее производное

Мы не сказали о том, как можно использовать масс-спектрометрию для изучения реакций изотопного обмена или для локализации изотопной метки.

Наконец, мы не сказали ничего о том, как с помощью масс-спектрометрии можно определить потенциалы ионизации вещества.

Студенты, заинтересованные перечисленными возможностями масс-спектрометрии, могут обратиться к списку литературы для ознакомления с вышеназванными (и иными) приложениями этого метода в органической химии.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Азотное правило. Молекулярный ион отвечает четному массовому числу, если в соединении четное число атомов азота. (При нечетном числе атомов азота массовое число молекулярного иона нечетно.) Примеры, приведенные ниже, иллюстрируют это правило.

Название	Строение	Формула	$M^{\cdot\oplus}$ (m/e)
Гидразин	H_2N-NH_2	N_2H_4	32
4-Аминопиридин	$H_2N-C_5H_4N$	$C_5H_6N_2$	94
Аммиак	NH_3	NH_3	17
Диметиламин	$(CH_3)_2NH$	C_2H_7N	45
Пиридин	C_5H_5N	C_5H_5N	79

Ангстрем (Å). Очень маленькая единица длины, равная 10^{-8} см. Названа в честь шведского физика А. Ангстрема (1814—1874 гг.).

Бера — Бугера — Ламберта закон. Количественное соотношение между интенсивностью света, падающего на образец (I_0), и интенсивностью света, прошедшего через образец (I).

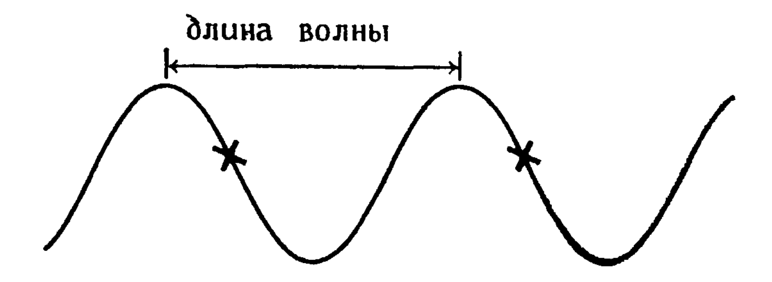
$$\varepsilon = \frac{\lg (I_0/I)}{cb},$$

где c — молярная концентрация вещества в растворе, b — оптический путь луча света в растворе в сантиметрах (равный толщине кюветы) и ε — молярный коэффициент погашения (молярный коэффициент экстинкции). Молярный коэффициент погашения можно рассматривать как константу пропорциональности между cb и $\lg (I_0/I)$.

Этот закон, часто называемый законом Бера или законом Бера — Ламберта, можно записать в виде $A = \varepsilon c b$, где A — погашение (экстинкция) раствора. (Синонимом *погашения* является устаревший термин *оптическая плотность*.)

Гамма-лучи. Электромагнитное излучение очень высокой частоты (и поэтому очень высокой энергии).

Длина волны. Расстояние между двумя соседними гребнями (наивысшими точками) волны.



Длину волны обозначают буквой греческого алфавита λ (лямбда). Длина волны в спектроскопии может быть выражена любой из нескольких единиц длины, включая Å (ангстрем), см (сантиметр) и нм (нанометр).

Хотя длина волны обычно определяется как расстояние между двумя гребнями волны, в действительности эту величину можно определить и как расстояние между любыми двумя одинаковыми точками двух соседних циклов волны. Например, на рисунке вверху две точки, помеченные крестиками, разделены одной длиной волны.

Исходный пик. Иное название пика молекулярного иона.

Максимальный пик. Наиболее интенсивный пик в масс-спектре соединения. Максимальный пик иногда называют «основным пиком».

Микроволны. Излучение с длиной волны в интервале от 1 мм до 50 см. Микроволновое излучение используется в радиолокации, в кухонных печах, а также и в структурной химии.

Молекулярный ион. Ион, образовавшийся после потери молекулой электрона в результате удара электронным пучком. Молекулярный ион является катион-радикалом. Молекулярный ион, если он присутствует в данном масс-спектре, имеет наивысшее значение m/e (не считая пиков, обусловленных существованием изотопов). Молекулярный ион бензола отвечает значению m/e 78 ($6 \times {}^{12}C + 6 \times {}^{1}H$).

Молярный коэффициент погашения (синоним термина «молярный коэффициент экстинкции»). Величина его пропорциональна вероятности определенного перехода. Для переходов, имеющих высокую вероятность, коэффициент погашения высок ($\sim 10^5$), а для переходов с низкой вероятностью этот коэффициент низок (от 10^0 до 10^3). Молярный коэффициент погашения можно также рассматривать как константу пропорциональности между поглощенной определенным образцом радиацией и количеством образца. См. **Бера — Бугера — Ламберта закон.**

Монохроматор. Устройство для выделения света определенной длины волны из полихроматического света.

Область отпечатков пальцев. Наиболее сложная и поэтому наиболее характеристичная часть инфракрасного спектра соединения (1400—800 $см^{-1}$).

Основное колебание. Колебание, соответствующее основному переходу, т. е. возбуждению молекулы с одного энергетического уровня на следующий, более высокий уровень. Наиболее важны основные колебания, отвечающие переходу из основного в первое возбужденное состояние.

Основной пик. Иное название максимального пика.

Термистор. Проводник, сопротивление которого меняется с температурой.

Хромофор. Функциональная группа, обладающая характеристическим поглощением в ультрафиолетовой или видимой области спектра.

Частота. Число волн, проходящих через какую-либо точку за определенный период времени.

Эмиссия. Испускание электромагнитного излучения.

ЗАДАЧИ

4. Энергия 1 моля фотонов называется 1 эйнштейн и равна $Nh\nu$, где N — число Авогадро. Вычислите величину эйнштейна для излучения с частотой: а) 4000 $см^{-1}$; б) 625 $см^{-1}$. Основываясь на этих вычислениях, определите, какой край ИК-спектра богаче энергией.

5. Частота основных колебаний I_2 — 214 $см^{-1}$, а Cl_2 — 565 $см^{-1}$. Какое колебание требует большей энергии? Каковы силовые константы этих колебаний? Почему эти колебания неактивны в ИК-спектре?

6. Циклопропан имеет полосу поглощения при 3050 $см^{-1}$. Рассчитайте ожидаемые частоты соответствующих полос поглощения в изотопных замещенных циклопропанах для случаев $^{13}C—^{1}H$, $^{13}C—^{2}H$ и $^{12}C—^{2}H$. В каком из этих циклопропанов будет наблюдаться наибольший изотопный эффект?

7. Длина волны γ-лучей составляет 0,25—0,001 Å. В каком интервале находится энергия γ-лучей? (*Примечание.* Энергию можно выразить в эргах, джоулях или калориях; 1 Дж = 10^7 эрг = 0,24 кал.)

8. Укажите причины появления в ИК-спектре диметилсульфона $(CH_3)_2SO_2$ *двух полос поглощения*, отвечающих валентным колебаниям связи S—O (~1320 и ~1130 $см^{-1}$). В спектре диметилсульфоксида $(CH_3)_2SO$ присутствует только одна полоса валентных колебаний связи S—O (~1050 $см^{-1}$).

9. Каким образом можно использовать ИК-спектроскопию, для того чтобы идентифицировать образцы в приведенных ниже группах соединений?

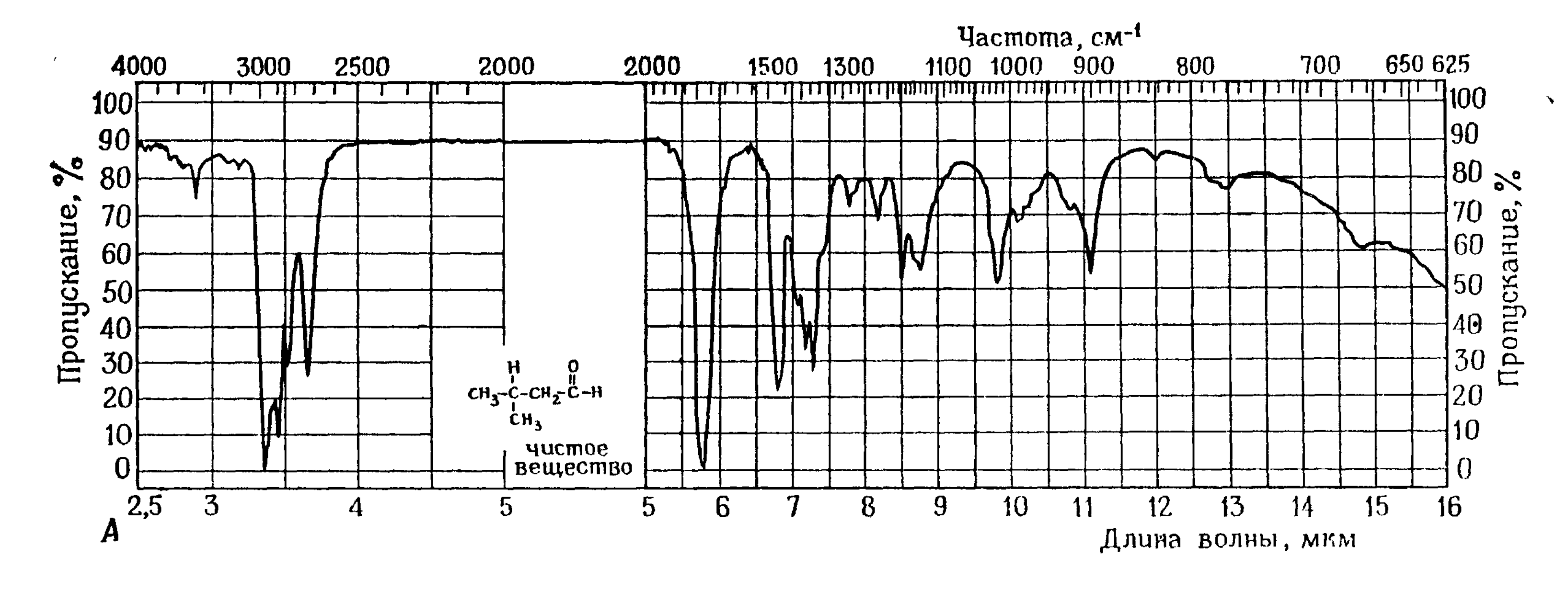
Группа 1 а) 2,4-диметилпентан
б) *н*-гептан
Группа 2 а) ацетилен
б) 1-гексин
в) 2-бутин
Группа 3 а) этилен
б) пропилен
в) тетраметилэтилен
Группа 4 а) циклогексан
б) циклогексен
в) 1-гексен
Группа 5 а) *цис*-2-бутен
б) *транс*-2-бутен
в) 1-бутен
Группа 6 а) хлорциклогексан
б) хлорбензол
в) 2-хлорбутан

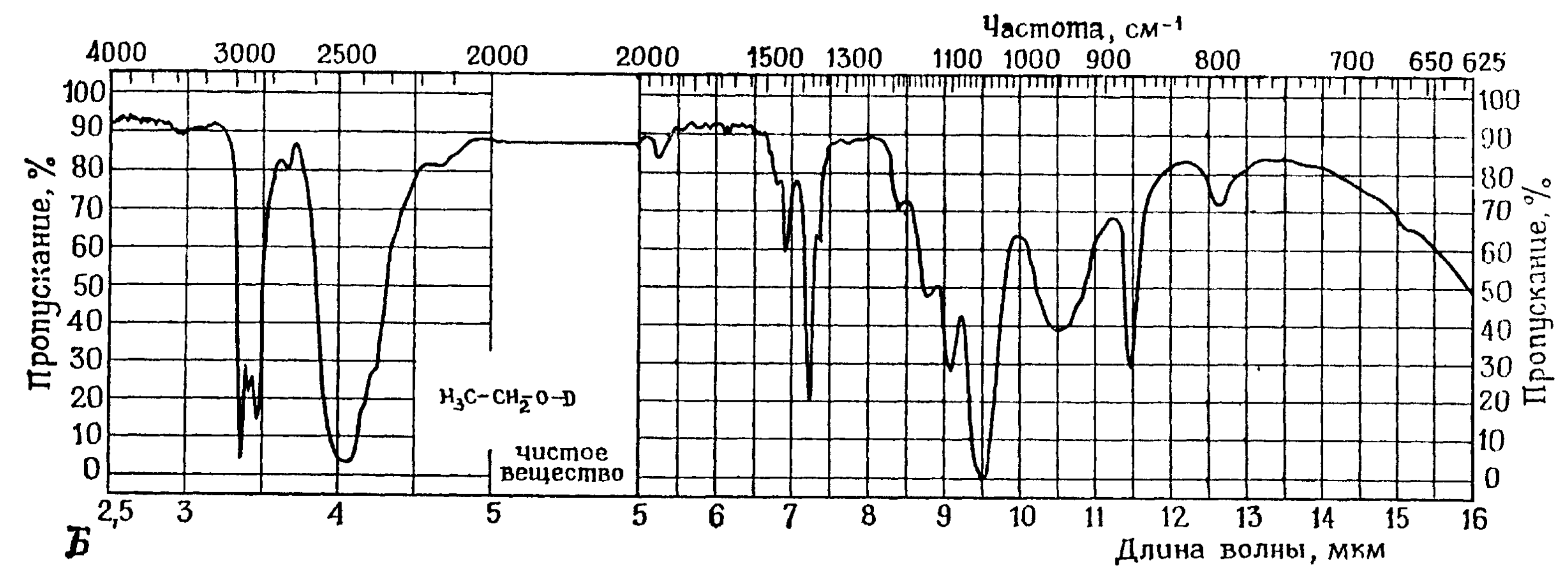
10. Свободнорадикальное хлорирование *трет*-бутилциклогексана приводит к смеси монохлорированных продуктов. Объясните, почему в ИК-спектре этой смеси наблюдаются четыре полосы, отвечающие валентным колебаниям связи C—Cl.

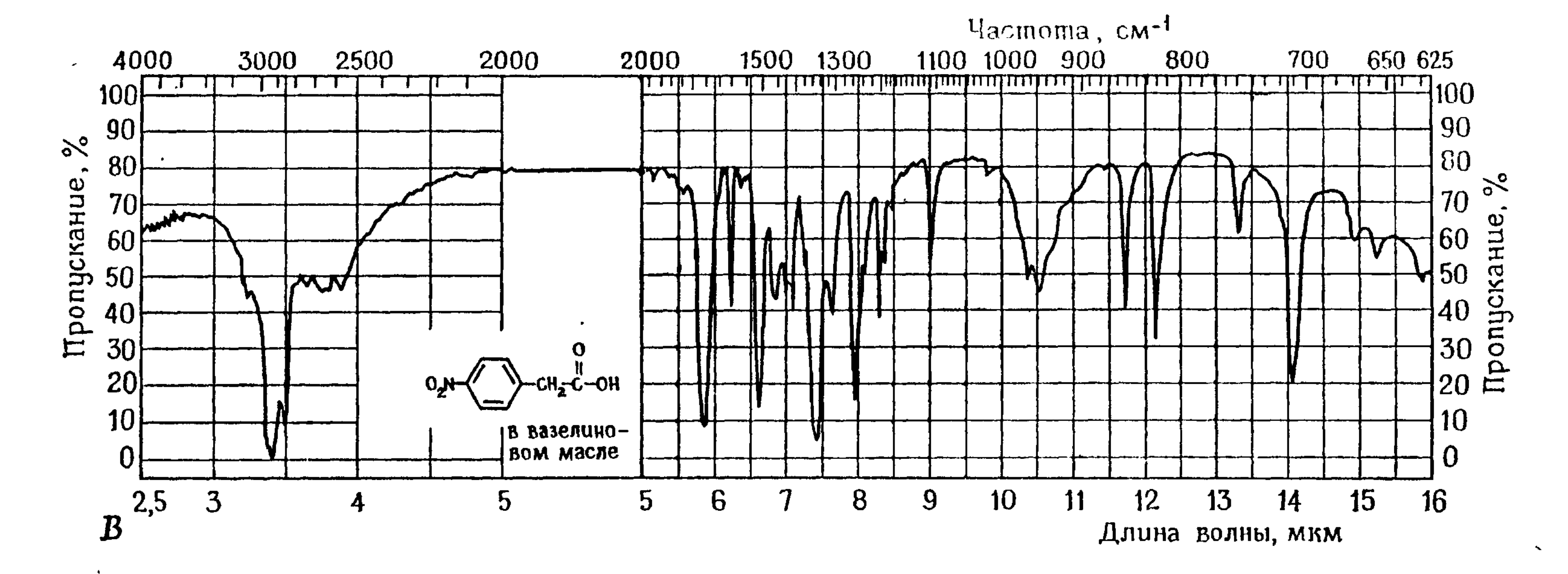
11. Ниже приводятся [структурные формулы и ИК-спектры: *А* — изовалеральдегида [$(CH_3)_2CHCH_2CHO$, мол. масса 86,13, n_D^{20} 1,3882, т. кип. 90 °C]; *Б* — монодейтероэтанола (C_2H_5OD, 99%, мол. масса 47,08, n_D^{20} 1,3595); *В* — *п*-нитрофенилуксусной кислоты ($O_2NC_6H_4CH_2CO_2H$, мол. масса 181,15, т. пл. 154—155 °C); *Г* — винилсульфона (дивинилсульфона) [$(H_2C{=}CH)_2SO_2$, мол. масса 118,15, n_D^{20} 1,4765, т. кип. 102—105 °C/10 мм рт. ст.] и *Д* — амфетамина ((+)-α-метилфенилэтиламина) ($C_6H_5CH_2CH(CH_3)NH_2$, особо чистый, мол. масса 135,21, n_D^{20} 1,5163, $[\alpha]_D^{20}$ + 33,0°). Укажите отнесения как можно большего числа полос в каждом спектре.

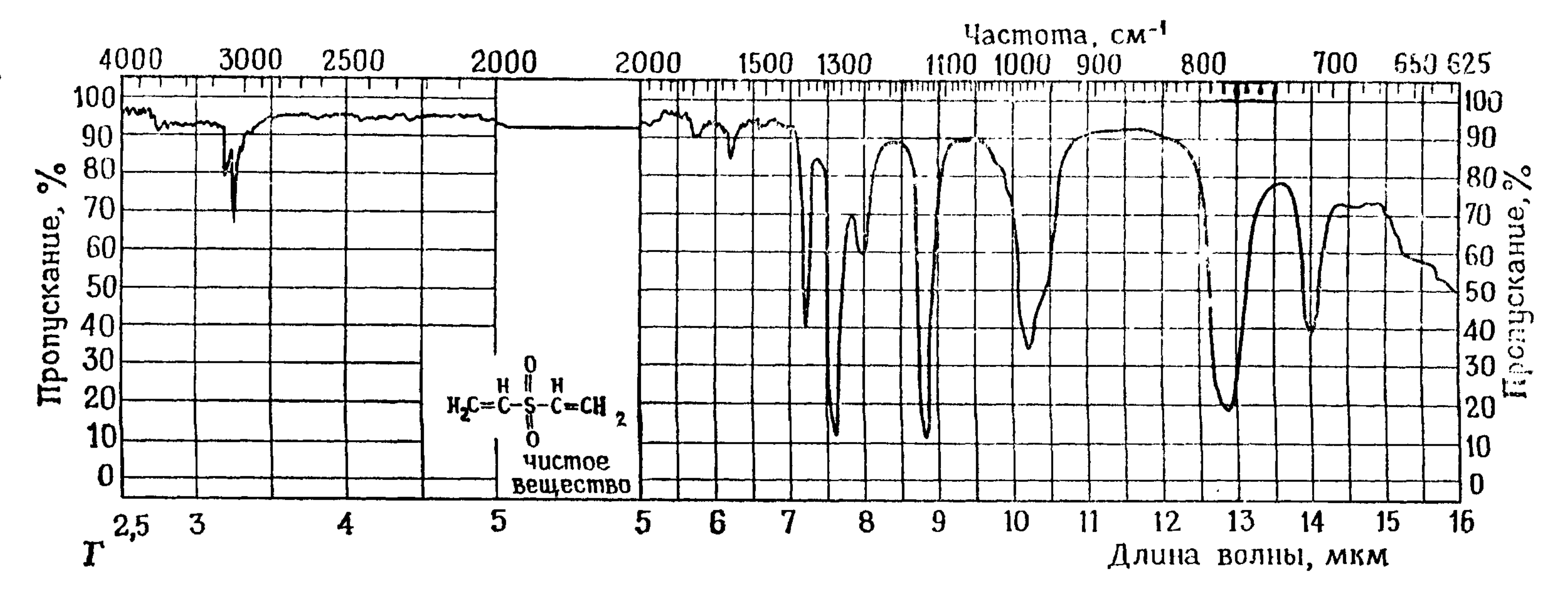
$(H_3C)_2CH—CH_2—C(=O)H$ *А* CH_3CH_2OD *Б* $O_2N—C_6H_4—CH_2—C(=O)OH$ *В*

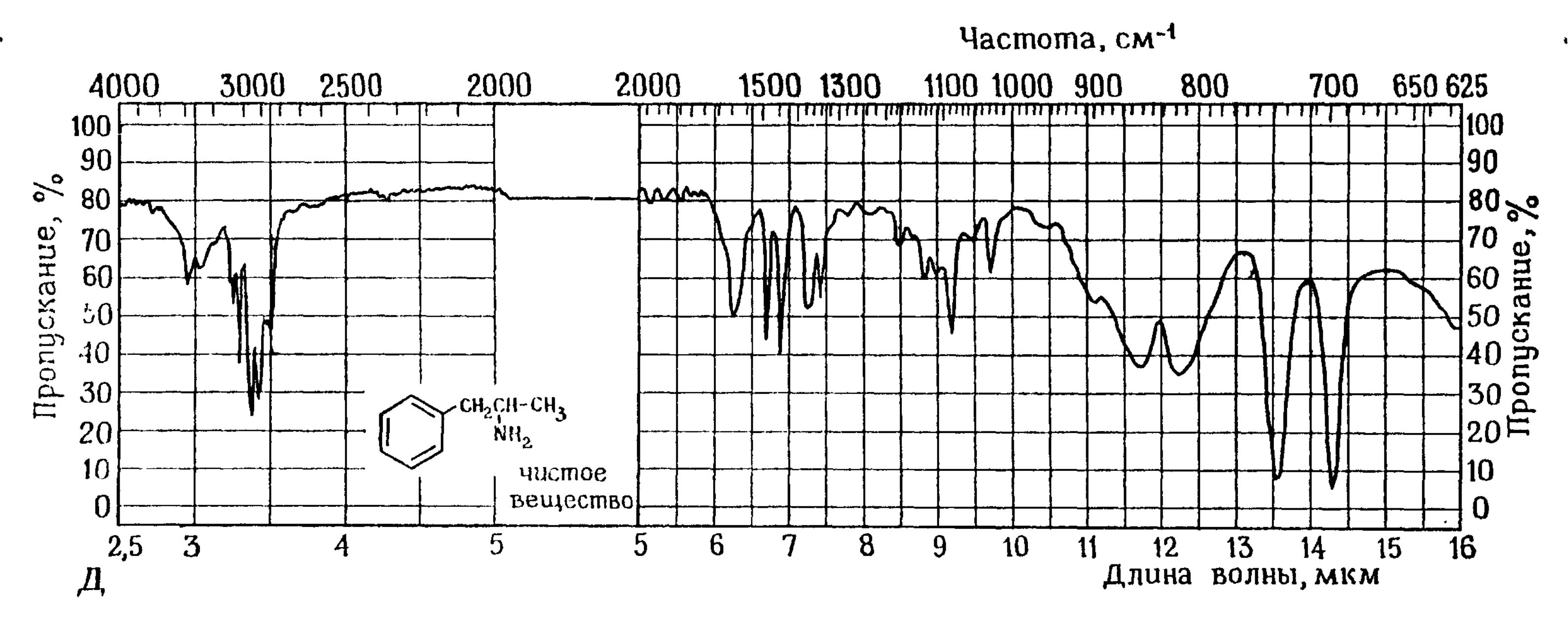
$(CH_2{=}CH—)_2—SO_2$ *Г* $C_6H_5—CH_2—CH(CH_3)—NH_2$ *Д*


Частота, см⁻¹
Пропускание, %
чистое вещество
Длина волны, мкм
А


Частота, см⁻¹
Пропускание, %
H₃C−CH₂−O−D
чистое вещество
Длина волны, мкм
Б


Частота, см⁻¹
Пропускание, %
в вазелиновом масле
Длина волны, мкм
В

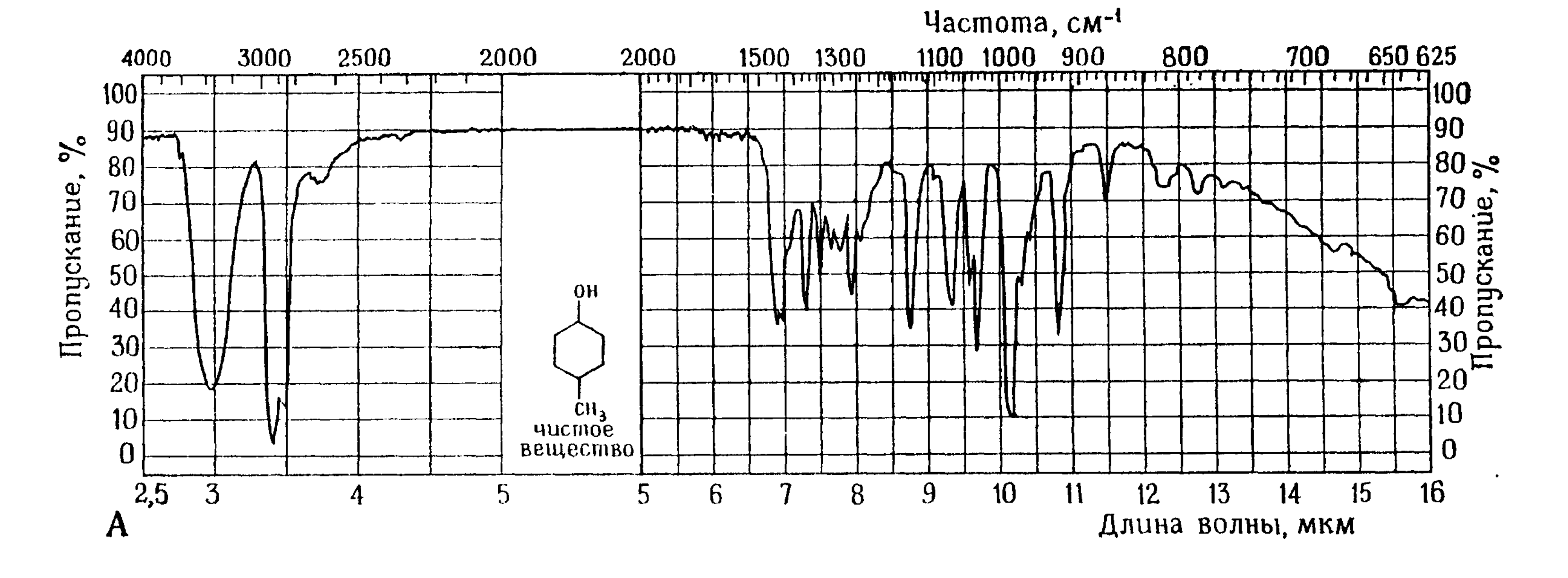

Частота, см⁻¹
Пропускание, %
чистое вещество
Длина волны, мкм
Г



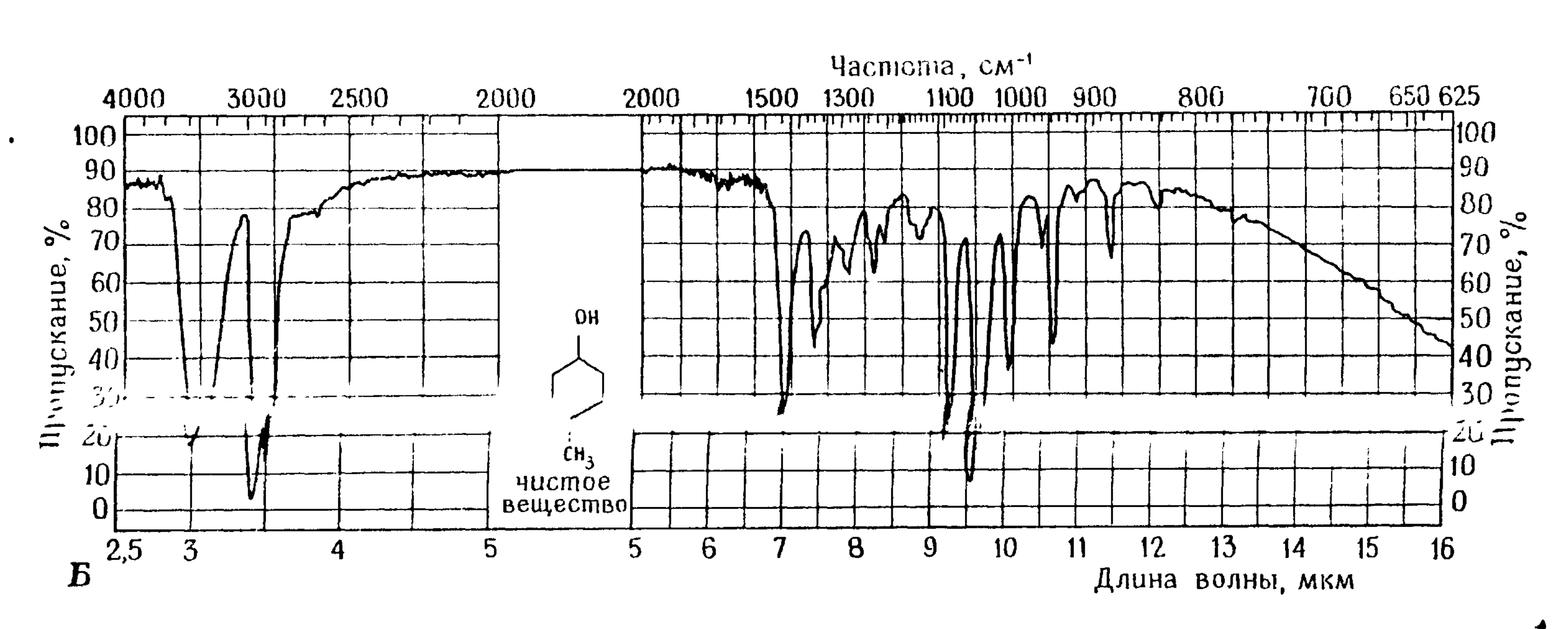
Д

12. Ниже приведены ИК-спектры: *А* — *цис*-4-метилциклогексанола ($CH_3C_6H_{10}OH$, мол. масса 114,19, n_D^{20} 1,4617, т. кип. 172—173 °С); *Б* — *транс*-4-метилциклогексанола ($CH_3C_6H_{10}OH$, мол. масса 114,19, n_D^{20} 1,4554, т. кип. 173—174°С); и *В* — *цис*-3,3,5-триметилциклогексанола [$(CH_3)_3C_6H_8OH$, мол. масса 142,24, т. пл. 34—35 °С]. Объясните различия в поглощениях связи С — О в этих соединениях.

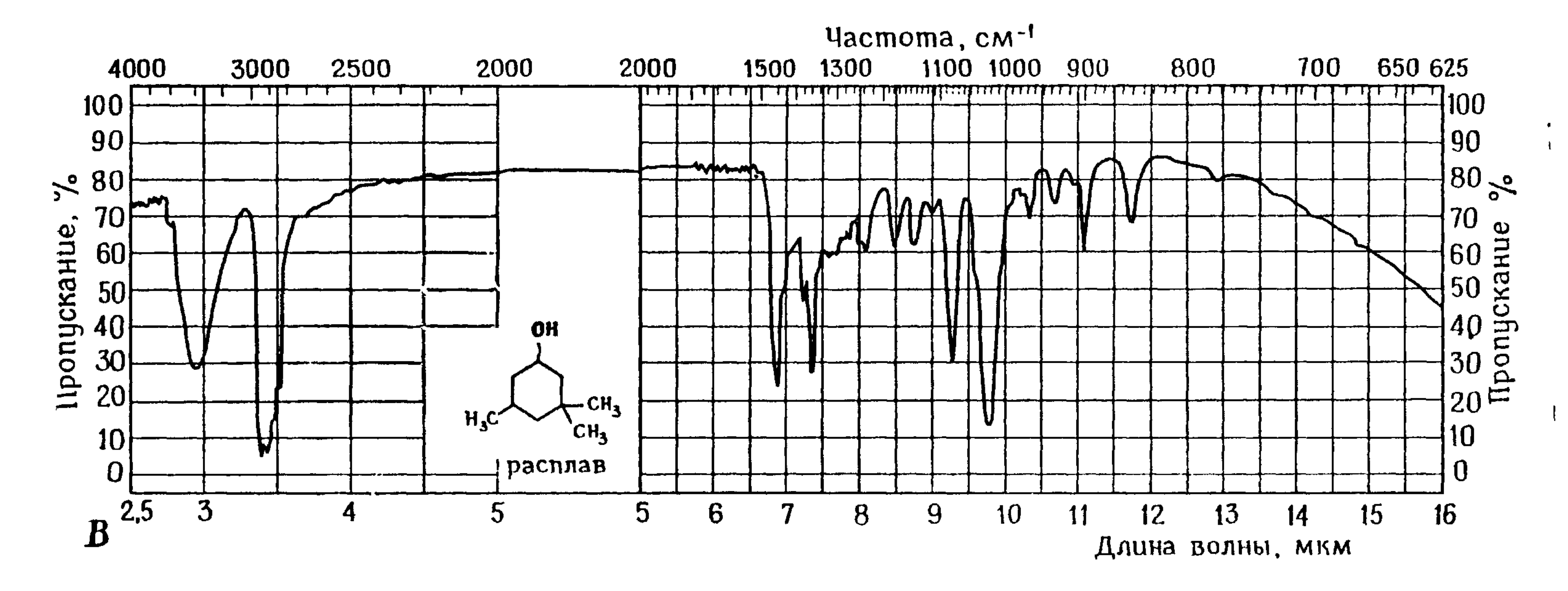
Б — HO, CH₃; В — H₃C, H₃C, CH₃, OH



А



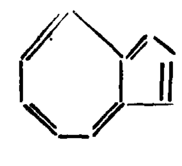
Б



13. Выразите с помощью уравнений каждую из следующих величин:

а) пропускание
б) погашение
в) молярный коэффициент погашения
г) молярный коэффициент экстинкции
д) коэффициент погашения
е) оптическую плотность

14. Один из максимумов поглощения азулена — при 700 нм (ε300), у длинноволнового («красного») края видимого спектра. Следующий, наиболее коротковолновый переход — при 357 нм (ε 4000). Какого цвета, по вашему мнению, должен быть азулен?



азулен

15. В УФ-спектрах изомерных сопряженных полиенов наиболее длинноволновый максимум и наиболее интенсивное поглощение характерны для изомера с максимальным числом *транс*-связей. Обратное — λ и ε самые низкие — верно для «полностью *цис*»-изомера. Объясните, почему.

H H
H C=C
C=C C₆H₅
C₆H₅ H

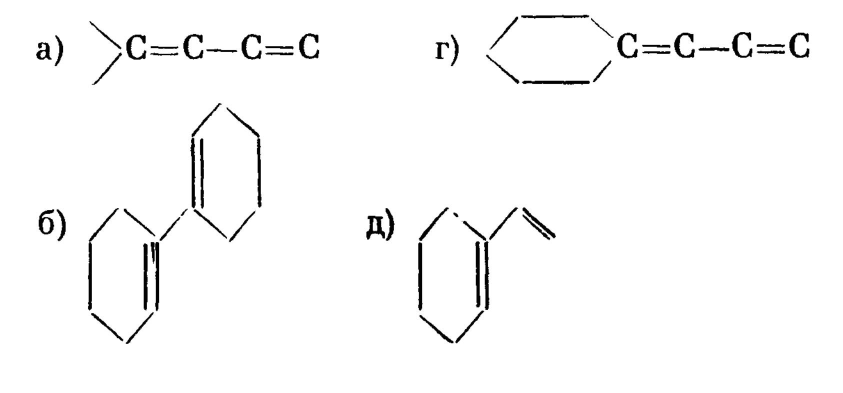
транс—цис

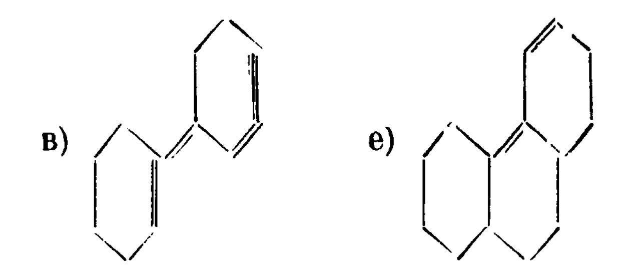
H
C C C₆H₅
C₆H₅ C C
H H

H H
C=C C₆H₅
C₆H₅ C=C
H H

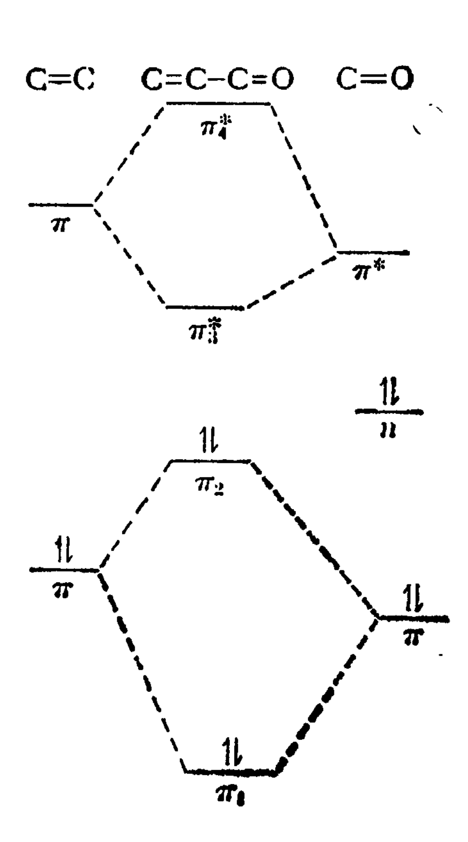
полностью *транс* полностью *цис*

16. Рассчитайте λ_{max} для каждой из следующих структур:





17. Если двойная связь и карбонильная группа сопряжены, для описания сложного хромофора требуется иной набор молекулярных орбиталей и уровней энергии, чем для изолированной двойной связи или изолированной карбонильной группы. Схема уровней энергии сопряженного енона представлена ниже. В сопряженном еноне $n \to \pi^*$ переход сдвинут в длинноволновую область относительно изолированного карбонильного соединения. Длина волны $\pi \to \pi^*$ перехода также больше для сопряженного енона, чем для любого изолированного хромофора. (Эти $\pi \to \pi^*$ переходы наблюдаются в области ниже 210 нм и весьма интенсивны.) С помощью диаграммы уровней энергии укажите, каким переходам соответствуют $n \to \pi^*$ и $\pi \to \pi^*$ переходы сложного хромофора.

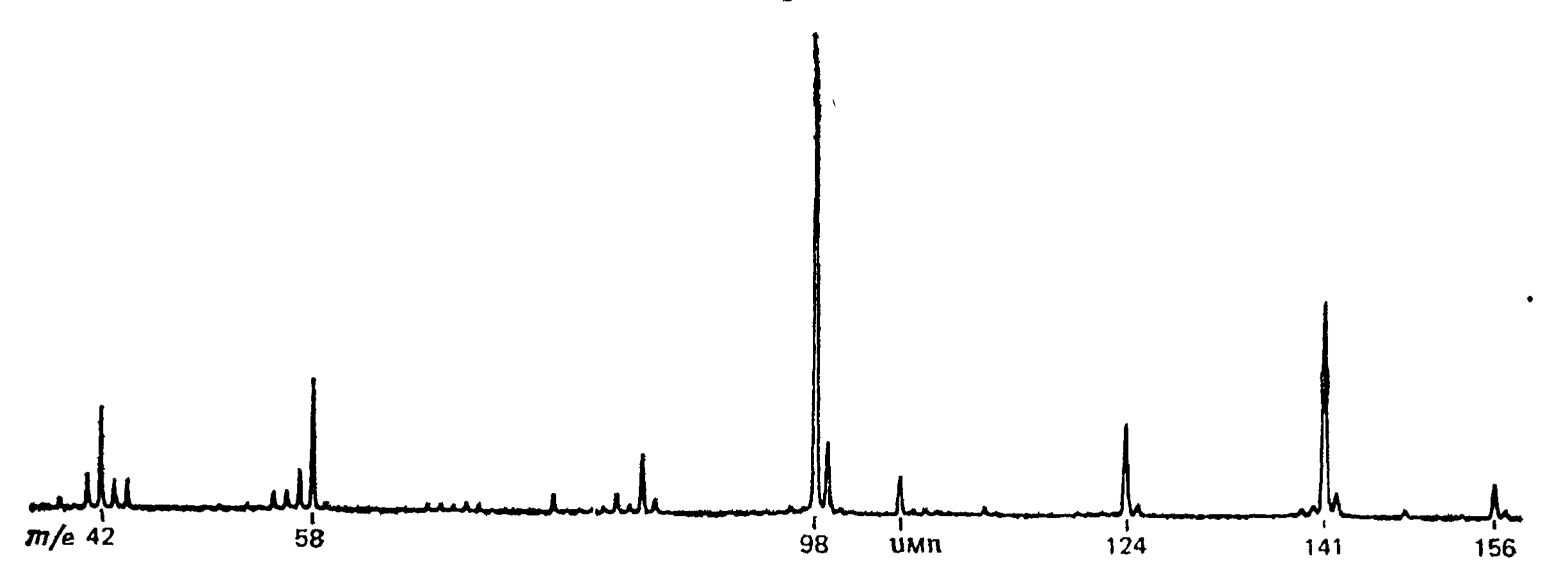


18. Поскольку несопряженные хромофоры могут рассматриваться как аддитивные, УФ-спектры сложных молекул иногда удается предсказать с помощью модельных соединений — более простых структур, содержащих те же самые хромофоры. Например, талидомид (успокаивающее средство) можно представить в виде совокупности двух более простых хромофоров.

талидомид А + H_3C—N Б

Это гипотетическое расчленение на фрагменты, во-первых, не разделяет никакие сопряженные хромофоры и/или ауксохромы и, во-вторых, сохраняет ту же самую степень алкилирования во фрагментах, что и в моделируемом соединении. Однако в действительности фрагмент *А* является худшей моделью, чем *Б*. Объясните, почему?

19. Укажите на изображенном ниже спектре:
а) максимальный пик; б) пик молекулярного иона.



20. Соединение, спектр которого приведен в условии задачи 19, содержит азот. Содержит ли оно четное число атомов азота?

21. В межзвездном пространстве, часто в скоплениях поперечником ~10 световых лет, были обнаружены следующие молекулы: OH, NH_3, H_2O, H_2CO, CO, CH_3OH, HCN, HCO_2H, HNCO. (Концентрация молекул в этих скоплениях очень низкая: ~1 *молекула* на 1 $мм^3$.) Анализ был выполнен с помощью микроволновой спектроскопии. Предположим, этот анализ проводился методом идентификации молекулярных ионов на приборе, неспособном разделить массы, отличающиеся менее чем на одну единицу массы. Какие из названных соединений при этих условиях не удалось бы идентифицировать?

22. Почему можно найти NH_3 и HCO_2H в одной и той же области пространства (см. задачу 21), хотя они мгновенно реагируют между собой, образуя формиат аммония?

$$NH_3 + HCO_2H \rightarrow [NH_4^{\oplus}HCO_2^{\ominus}]$$

формиат аммония

23. В масс-спектре 2,2,3,3-тетраметилбутана отсутствует пик молекулярного иона, однако имеется интенсивный пик с *m/e* 57. Какова структура этого фрагмента?

24. Объясните следующие факты:

а) относительная интенсивность пика $M^{\cdot\oplus}$ максимальна для углеводородов с неразветвленной цепью и уменьшается с возрастанием ветвления;

б) распад молекулярного иона происходит преимущественно по атомам углерода в точках разветвления углеродной цепи: чем больше разветвление, тем вероятнее распад;

в) изотопные пики соединений, содержащих фтор и фосфор, «подозрительно» слабы.

25. В масс-спектре метилового спирта CH_3OH наблюдается более десятка пиков, из которых четыре имеют значительную относительную интенсивность (ОИ): *m/e* 15 (ОИ 13), *m/e* 29 (ОИ 64), *m/e* 31 (ОИ 100), *m/e* 32 (ОИ 66). а) Свяжите приведенные ниже уравнения с образованием фрагментов, отвечающих каждому из четырех указанных выше пиков. б) Какой из этих пиков максимальный? в) Какой из них — пик молекулярного иона? г) Предложите структуры для заряженных продуктов В и Г.

А $CH_3OH \rightarrow CH_3OH^{\cdot\oplus} + e^{\ominus}$

Б $CH_3OH^{\cdot\oplus} \rightarrow CH_3^{\oplus} + OH^{\cdot}$

В $CH_2OH^{\oplus} \rightarrow CHO^{\oplus} + H_2$

Г $CH_3OH^{\cdot\oplus} \rightarrow CH_2OH^{\oplus} + H^{\cdot}$

29. СПЕКТРОСКОПИЯ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

29.1. ВВЕДЕНИЕ

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса, или спектроскопия ЯМР, как ее обычно называют, возникла в 1946 г. С тех пор она стала наиболее важным из доступных химику-органику методов структурного анализа. Спектроскопия ЯМР не подменила инфракрасную или ультрафиолетовую спектроскопию: они сохраняют свое значение. Однако при одинаковой затрате времени с помощью спектроскопии ЯМР обычно можно получить больше информации, чем с помощью ИК- и УФ-спектров.

На чем основаны возможности спектроскопии ЯМР? В спектрах ЯМР не «видна» каждая связь в молекуле (в отличие от ИК-спектров) и не «видны» неподеленные пары электронов (в отличие от УФ-спектров); ЯМР «видит» только *ядра* и только один тип ядер в данном эксперименте (например, ядра ^{1}H, ^{19}F или ^{13}C). Некоторые ядра, весьма обычные в органической химии, например ^{12}C и ^{16}O, вообще не «видны» в ЯМР, что иногда имеет и свои преимущества. Сигналы в спектрах ЯМР можно легко *проинтегрировать* (т. е. измерить площадь пика); это позволяет определить относительное количество различных «видов» протонов и других ядер, «активных в спектрах ЯМР» (см. последующее обсуждение). Температуру изучаемых образцов можно менять в широком интервале, что позволяет проводить кинетические измерения, трудно осуществимые методами ИК- и УФ-спектроскопии. Наконец, использование вычислительной техники позволяет анализировать и моделировать сложные спектры, а также получать спектры на ядрах, «активных в ЯМР», но встречающихся в природе в низкой концентрации, например ^{13}C.

Единственным существенным, хотя и легко преодолимым недостатком спектроскопии ЯМР на протонах является то обстоятельство, что используемый для спектров растворитель не должен содержать протонов (т. е. ядер ^{1}H). Обычно это означает, что приходится применять сравнительно дорогие дейтерированные аналоги протонсодержащих растворителей, например дейтерохлороформ $CDCl_3$. Часто в качестве растворителя используется и четыреххлористый углерод, хотя и уступающий хлороформу, но зато вообще не содержащий протонов.

29.2. ЯВЛЕНИЕ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Начиная рассмотрение явления ядерного магнитного резонанса, мы хотим напомнить о том, что это явление свойственно далеко не всем атомным ядрам. *Только ядра со спиновым квантовым числом I, отличным от нуля, могут вызвать сигнал ядерного магнитного резонанса, или, как мы говорим, «могут быть активны в ЯМР».*

Спиновое квантовое число ядра определяется числом протонов и нейтронов в ядре. Поскольку каждый атом характеризуется определенным числом протонов и нейтронов в его ядре, ядерный спин может меняться от

элемента к элементу. Ядерный спин может быть различен и для ядер изотопов одного элемента, поскольку в ядрах изотопов имеется разное число нейтронов. Например, спиновое квантовое число ядра ^1H равно $\frac{1}{2}$, а спиновое квантовое число ядра ^2H равно 1. (Спиновые квантовые числа некоторых ядер приведены в табл. 1-2 т. 1.)

Хотя спин ядра изотопа предсказать невозможно, существуют эмпирические правила, представленные ниже, которые ограничивают значения спинового квантового числа I ядра данного изотопа:

1. I равно нулю для ядер с четными числами протонов и нейтронов.
2. I равно целым числам (1, 2, 3...) для ядер с нечетными числами и протонов, и нейтронов.
3. I равно полуцелым числам (1/2, 3/2, 5/2...) для ядер с четными числами протонов и нечетными числами нейтронов или наоборот.

В приложенном магнитном поле напряженностью H_0 ядро со спиновым квантовым числом I может принимать $2I + 1$ ориентаций (или занимать

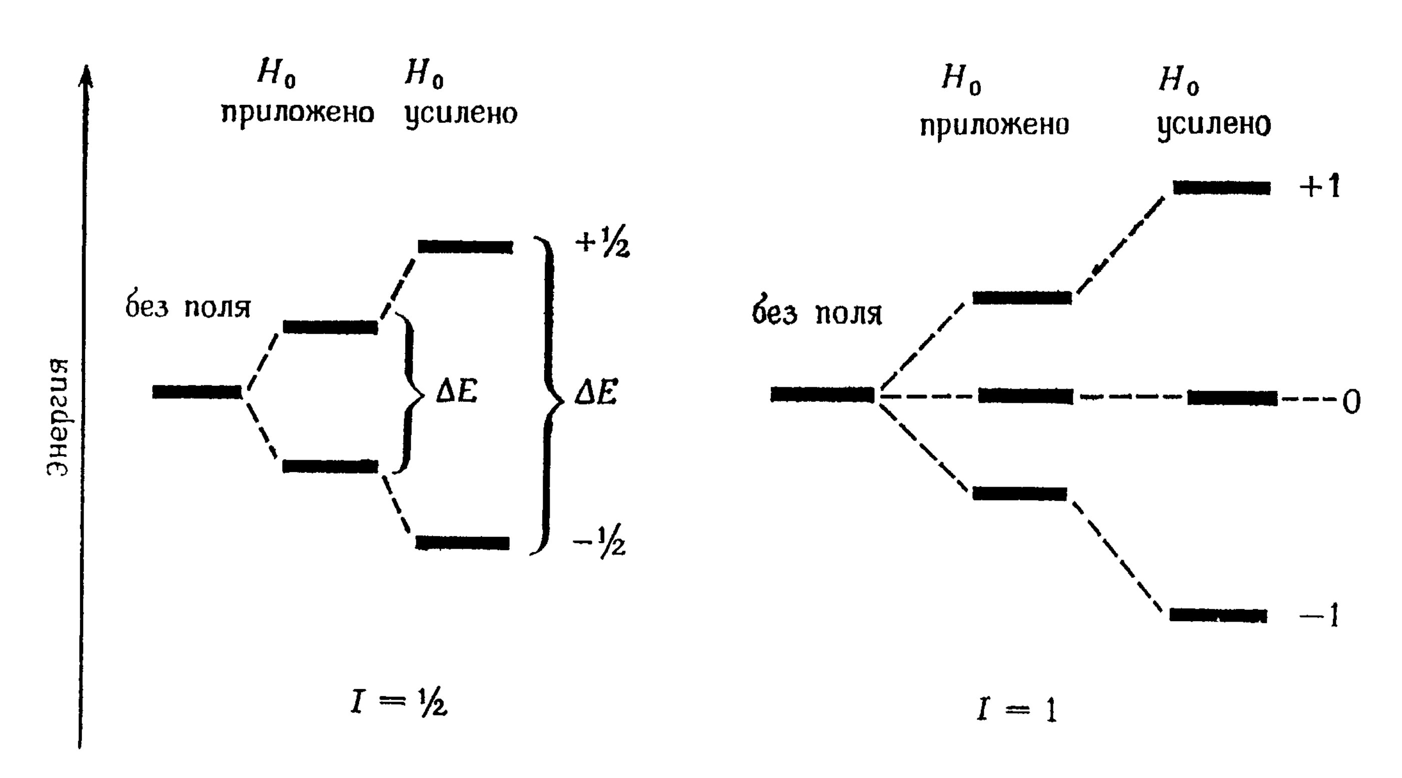


Рис. 29-1. Образование уровней энергии ядра при наложении внешнего магнитного поля H_0.

$2I + 1$ энергетических уровней). Количество энергии, на которое отличаются эти уровни (разность энергий уровней), возрастает с возрастанием H_0, однако при данном значении H_0 разность энергий между двумя соседними уровнями постоянна. Для ядер со спинами $I = \frac{1}{2}$ и $I = 1$ это изображено на рис. 29-1.

Разность энергий двух соседних уровней ΔE дается выражением

$$\Delta E = \frac{H_0 \gamma h}{2\pi}.$$

где γ — магнитогирическое отношение *, постоянное для данного изотопа; H_0 — напряженность приложенного магнитного поля; h — постоянная Планка.

Поскольку $\Delta E = h\nu$, частота электромагнитного излучения ν, соответствующая этой разности энергии, равна $\gamma H_0/2\pi$.

* Более употребительный, но менее правильный термин— «гиромагнитное отношение.»— *Прим. перев.*

Возникновение спектра ЯМР любого соединения самым непосредственным образом связано с разностью энергий (ΔE) между двумя соседними энергетическими уровнями. В сущности эксперимент ЯМР состоит в том, чтобы сообщить энергию ядру и перевести его с одного энергетического уровня на другой, более высокий энергетический уровень. Поскольку точное значение ΔE зависит от молекулярного окружения возбуждаемого ядра, мы получаем возможность связать величину ΔE со строением молекулы и в конечном итоге определить структуру данной молекулы.

Большая часть настоящей главы посвящена спектроскопии ЯМР на протонах (ядрах ^1H) (ЯМР-^1H), иногда называемой спектроскопией протонного магнитного резонанса (ПМР). Однако многое в нашем изложении в равной мере относится и к спектроскопии на других ядрах.

ЯДЕРНЫЙ МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС. В начале эксперимента раствор исследуемого соединения переносят в ампулу для снятия спектров ЯМР. Концентрация раствора обычно составляет примерно 10% *, а его объем — около 0,5 мл. Ампула представляет собой запаянную с одного конца стеклянную цилиндрическую трубку диаметром 5 мм **.

Ампулу с образцом помещают между полюсами сильного магнита. В магнитном поле протоны мгновенно ориентируются в направлении поля H_0 (подобно маленьким стержневым магнитам).

В результате теплового движения при комнатной температуре число ядер, ориентированных вдоль поля, быстро уменьшается до величины, *чуть* большей 50% их общего числа ***. Протоны, ориентированные вдоль поля, находятся в более низком энергетическом состоянии, чем протоны, ориентированные против магнитного поля.

---

1. Отношение числа ядер, находящихся в более высоком энергетическом состоянии, к числу ядер, находящихся в более низком энергетическом состоянии, можно рассчитать по уравнению

$$\frac{\text{число ядер в более высоком энергетическом состоянии}}{\text{число ядер в более низком энергетическом состоянии}} = e^{-\Delta E/RT}$$

В этом уравнении ΔE — разность энергий между двумя рассматриваемыми состояниями. При комнатной температуре $RT = 592$ кал/моль. В магнитном поле напряженностью 14 092 Гс величина ΔE составляет 0,0057 кал/моль (для ядер водорода). Используя эти данные, убедитесь в том, что при комнатной температуре из каждых 2 000 010 протонов приблизительно 1 000 010 находятся в более низком энергетическом состоянии.

Напомним, что $\Delta E = h\nu$. Это означает, что должна существовать такая частота электромагнитного излучения, которая (будучи помножена на постоянную Планка) окажется равной разности энергий между более высоким энергетическим состоянием ядра (при ориентации против магнитного поля) и более низким его состоянием (при ориентации вдоль поля). Если на ядро воздействовать именно этой частотой, оно будет взаимодействовать с излучением и изменит свое энергетическое состояние. Те ядра, которые находились в более высоком энергетическом состоянии, «перескочат» на нижнее, и на-

* На современных спектрометрах ЯМР можно исследовать растворы, разбавленные в 100—1000 раз.— *Прим. перев.*

** Иногда используют ампулы большего диаметра, однако протонные спектры чаще всего снимают в ампулах диаметром 5 мм.

*** Процесс установления равновесного отношения между числами ядер (протонов), ориентированных параллельно и антипараллельно полю, описан в этом абзаце неверно. В первый момент после внесения образца в поле H_0 число ядер, ориентированных вдоль поля и против поля, одинаково (по 50% их общего числа). Вследствие обмена энергией между системой ядер («спинов») и их окружением («решеткой») число ядер на нижнем энергетическом уровне достаточно быстро возрастает до величины, чуть большей 50% их общего числа.— *Прим. перев.*

оборот. Однако, поскольку на нижнем уровне существовал некоторый избыток ядер, в более высокое энергетическое состояние перейдет большее число ядер, и в результате взаимодействия ядер с излучением данной частоты произойдет поглощение электромагнитного излучения. Именно это поглощение и вызывает сигнал ЯМР.

Излучение, изменяющее энергетическое состояние «ядерных магнитов», находится в радиочастотной области электромагнитного спектра. Точное значение частоты, которая вызывает переходы между энергетическими

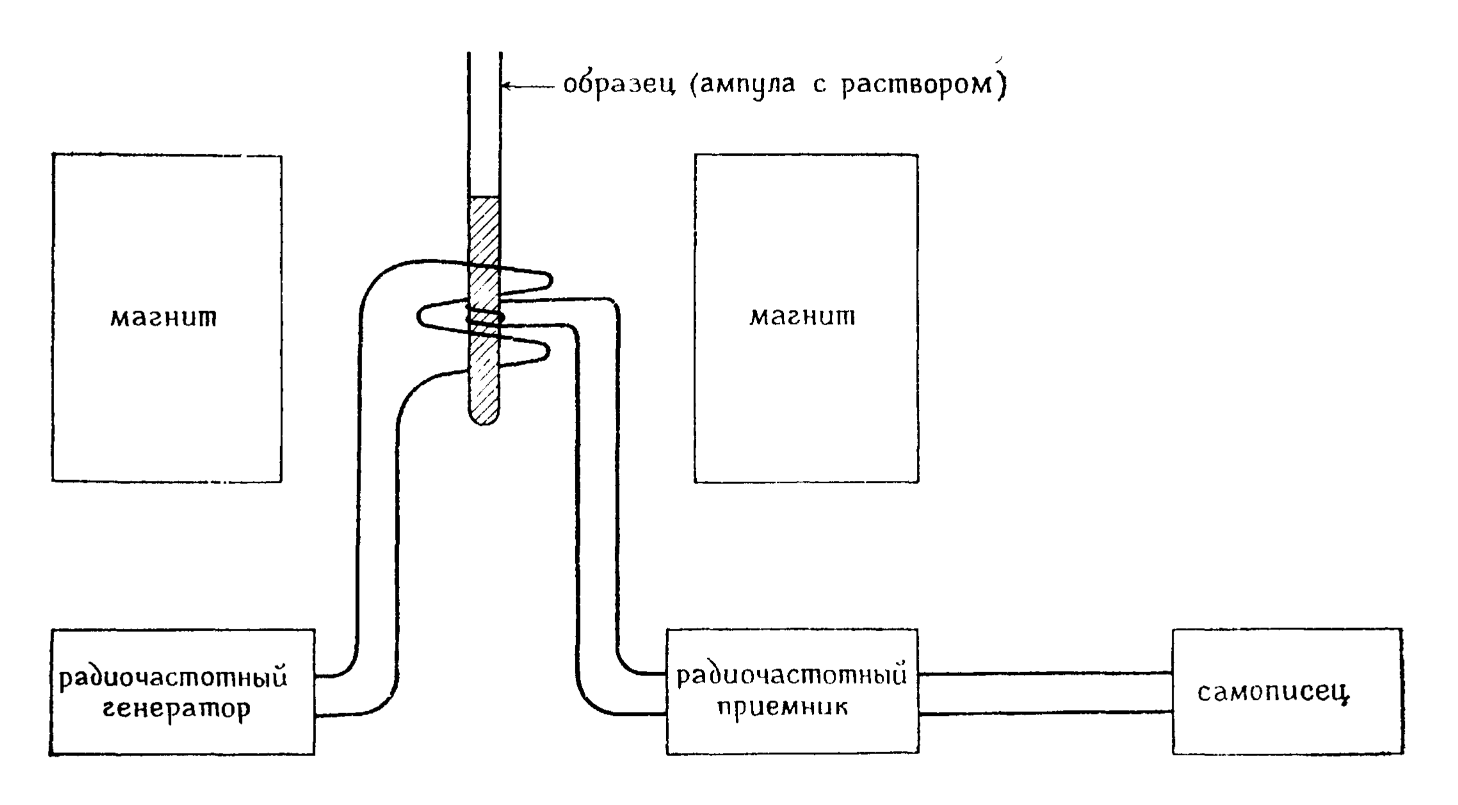


Рис. 29-2. Блок-схема спектрометра ЯМР. Магнит создает постоянное магнитное поле высокой напряженности H_0.

Обычно напряженность поля H_0 можно менять в некоторых пределах. Радиочастотный генератор создает электромагнитные колебания нескольких фиксированных частот. Используемую в спектрометре комбинацию радиочастотного генератора и приемника можно рассматривать как «работающее на себя» радиоволновое приемопередающее устройство и сравнить с устройством местной радиостанции и вашего радиоприемника.

уровнями данного ядра, называется **резонансной частотой** этого ядра (в заданном магнитном поле). [Читатель должен уяснить себе, что термин *резонанс* употребляется здесь совсем не в том смысле, в каком он использовался прежде (например, на стр. 62 т. 1).]

Явление **ядерного магнитного резонанса** (возбуждение на более высокий энергетический уровень) можно наблюдать в том случае, если при постоянном H_0 свипировать в определенном интервале радиочастоту, до тех пор пока она не достигнет значения, соответствующего ΔE. (При этом происходит поглощение излучения с последующим возбуждением.) Однако, поскольку ν и H_0 связаны между собой ($\nu = \gamma H_0/2\pi$), резонанса можно достигнуть другим путем: сохраняя ν постоянной, изменять приложенное магнитное поле, пока оно не станет равным H_0. Во многих спектрометрах ЯМР используют генератор фиксированной радиочастоты (обычно 60 или 100 МГц) * и свипируют приложенное магнитное поле. Однако, каким бы способом ни был получен спектр, он всегда представляет собой график зависимости *интенсивности поглощения радиочастотного излучения от частоты излучения.*

Упрощенная блок-схема спектрометра ЯМР приведена на рис. 29-2.

* В настоящее время серийно выпускаются спектрометры, работающие на частотах 60, 80, 90, 100 МГц (на электромагнитах и постоянных магнитах) и 180, 200, 250, 270, 300, 350, 360, 400 МГц (на криомагнитах).— *Прим. перев.*

29.3. ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ

Все сказанное до сих пор вряд ли характеризует спектроскопию ЯМР как особенно ценный метод исследования. Действительно, если бы все ядра ^{1}H в поле $1{,}41 \cdot 10^4$Гс поглощали излучение на частоте 60 МГц, а в поле $2{,}35 \cdot 10^4$ Гс — на частоте 100 МГц, то из таких данных трудно было бы извлечь пользу. К счастью, магнитное поле, в котором находится данный протон, входящий в состав молекулы, редко точно равно H_0. Вместо него на протон действует *эффективное поле* $H_{эфф}$, несколько отличающееся от H_0, потому что под влиянием H_0 в самой молекуле возникают небольшие собственные магнитные поля. Эти небольшие поля в свою очередь могут складываться с H_0 и вычитаться из него.

Приложенное поле H_0 заставляет электроны электронных оболочек циркулировать вокруг ядра, индуцируя тем самым магнитное поле, направленное против H_0 (рис. 29-3). В результате ядро оказывается *экранирован-*

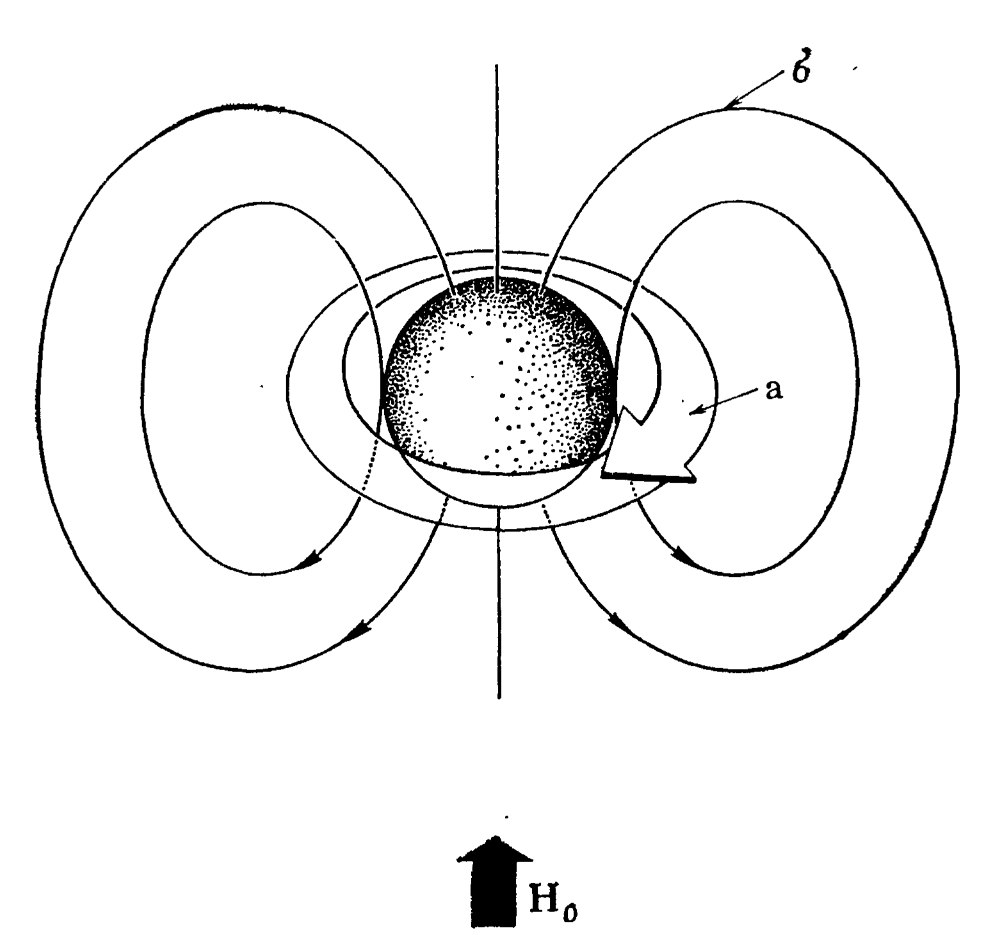


Рис. 29-3. Циркуляция электронов и результирующее индуцированное магнитное поле, вызванное воздействием на атом приложенного магнитного поля H_0.
а — направление циркуляции электронов; *б* — силовые линии индуцированного магнитного поля

ным от полной напряженности приложенного магнитного поля, причем величина **эффекта экранирования** пропорциональна величине H_0. *Каждый* протон в молекуле подвержен особому эффекту экранирования, но существуют и другие факторы, которые для разных ядер изменяют $H_{эфф}$ в различной степени. Достаточно сказать, что интервал частот поглощения для протонов составляет приблизительно 700 Гц (вблизи 60 МГц) при напряженности поля 14 100 Гс.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ. Для того чтобы можно было сравнивать между собой резонансные частоты протонов (или других ядер) в разных образцах, к изучаемым образцам обычно добавляют инертное стандартное вещество (так называемый внутренний стандарт) и измеряют резонансную частоту любого сигнала относительно сигнала стандарта. Таким образом измеряют разность резонансных частот сигналов $\Delta\nu$, что можно сделать с высокой точностью.

Разность между резонансными частотами определенного сигнала и сигнала стандарта называется *химическим сдвигом* этого сигнала. При изучении спектров протонного магнитного резонанса соединений, растворимых в органических растворителях, стандартным веществом обычно служит тетраметилсилан (ТМС).

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3{-}Si{-}CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

тетраметилсилан (ТМС)

Резонансная частота данного ядра, выраженная в герцах, зависит от напряженности приложенного магнитного поля (рис. 29-1). Чтобы не указывать два числа, характеризующие данный протон (а именно напряженность магнитного поля и разность резонансных частот сигналов образца и стандарта в герцах), **химические сдвиги обычно выражают в миллионных долях (м.д.) в шкале (или в единицах) δ:**

$$\delta = \frac{\Delta\nu \cdot 10^6}{\text{рабочая частота спектрометра (Гц)}}$$

Запись спектров ЯМР проводят так, чтобы на бланке напряженность поля возрастала слева направо. При этом сигнал ТМС, протоны которого сильно экранированы, а химический сдвиг *по определению* равен нулю (0,00 δ), оказывается у самого правого края спектра. Если индуцированное магнитное поле, влияющее на данный протон, складывается с приложенным полем (т. е. если $H_{эфф} > H_0$), то для такого протона резонанс наступит при величине H_0 немного ниже ожидаемой. Такой протон *дезэкранирован*, и его сигнал находится в *более слабом* поле относительно стандарта. Чем сильнее дезэкранирование, тем больше величина δ. Большинство сигналов наблюдается в более слабом поле (по традиции, слева) от сигнала ТМС. Некоторые из рассмотренных обозначений представлены на рис. 29-4.

Задача: Сигнал протона сдвинут на 120 Гц в слабое поле относительно сигнала внутреннего стандарта (ТМС) при частоте спектрометра 60 МГц. а) Чему равен химический сдвиг в миллионных долях (м. д.)? б) Где будет находиться этот сигнал при работе на спектрометре с частотой 100 МГц?

Решение:

$$\delta = \frac{\Delta\nu \cdot 10^6}{60 \cdot 10^6} = \frac{120}{60} = 2,00$$

Следовательно, химический сдвиг протона при частоте спектрометра 60 МГц равен 2,00δ.

При 100 МГц химический сдвиг по-прежнему равен 2,00δ, но с учетом частоты спектрометра он составит 200 Гц в более слабом поле относительно ТМС.

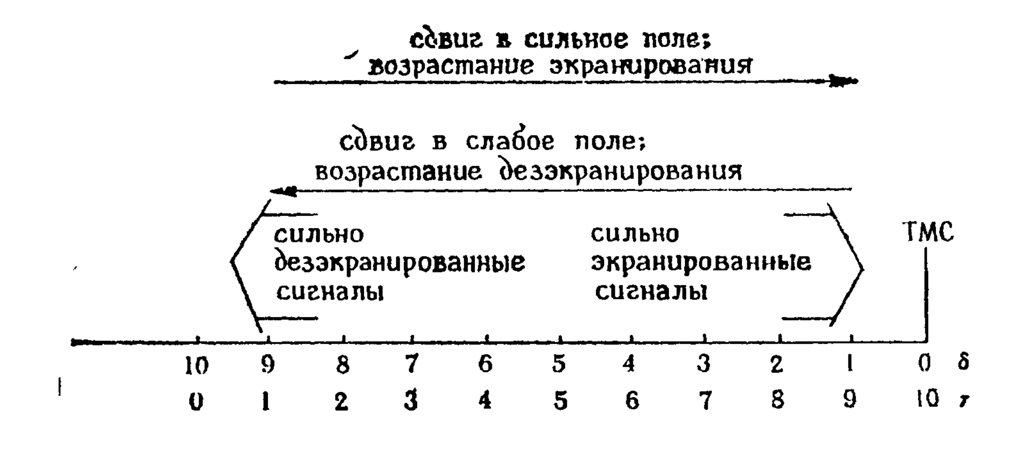


Рис. 29-4. Обозначения, характеризующие положение сигнала в спектре ЯМР.

2. Рассчитайте химические сдвиги (в м. д.) для каждой из следующих резонансных частот:

а) 100 Гц в более слабом поле относительно ТМС для спектрометра на 60 МГц
б) 100 Гц в более слабом поле относительно ТМС для спектрометра на 100 МГц
в) 75 Гц в более слабом поле относительно ТМС для спектрометра на 100 МГц
г) 150 Гц в более слабом поле относительно ТМС для спектрометра на 100 МГц.
д) 30 Гц в более сильном поле относительно ТМС для спектрометра на 220 МГц

3. Каждое из следующих чисел — химический сдвиг δ. Рассчитайте химический сдвиг в герцах, предполагая, что рабочая частота спектрометра составляет 60 и 100 МГц.

а) 0,9 в) 7,2
б) 1,3 г) 7,3

Альтернативный (но менее популярный) способ представления химических сдвигов основан на шкале (единицах) τ * ($\tau = 10 - \delta$).

4. Выразите следующие значения химических сдвигов в единицах τ:

а) 0,9δ г) 10,0δ
б) 1,3δ д) 11,0δ
в) 5 0δ

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ. Мы уже говорили о влиянии H_0 на электроны ядра, приводящем к его экранированию (рис. 29-3). Из сказанного следует, что степень экранирования ядра индуцированным магнитным полем при уменьшении электронной плотности

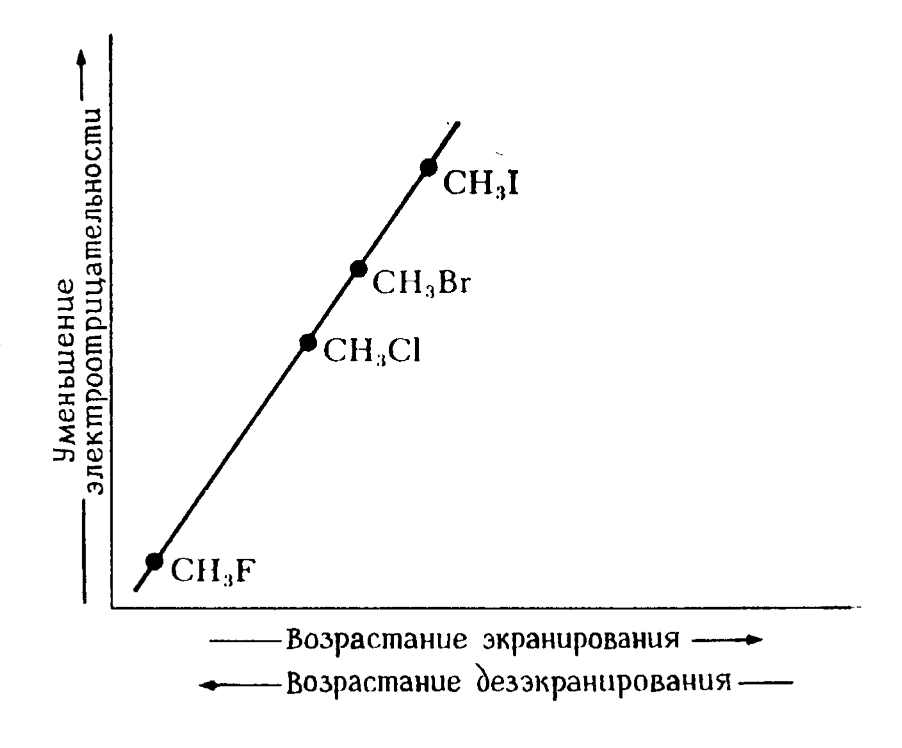


Рис. 29-5. Влияние галогенов на химический сдвиг протонов метильной группы метилгалогенидов.

на ядре должна уменьшаться. Это предсказание подтверждается влиянием различных атомов галогенов на величину химического сдвига протонов метильной группы в метилгалогенидах. В ряду соединений метилиодид — метилбромид — метилхлорид — метилфторид увеличение индукционного эффекта галогена приводит к смещению сигнала протонов метильной группы в слабое поле (рис. 29-5).

* В настоящее время шкала (единицы) τ практически не применяется. — *Прим. перев.*

Кремний менее электроотрицателен, чем углерод, и поэтому на метильных группах, связанных с кремнием, электронная плотность выше, чем на метильных группах, связанных с углеродом. Этим объясняется сильное *экранирование* протонов группы Si — CH_3, сигнал которой сдвинут в более сильное поле, чем сигналы протонов большинства органических соединений. Именно сильное экранирование — причина того, что ТМС $(CH_3)_4Si$ стал удобным стандартом для спектров ЯМР-^{1}H.

Помимо *индукционных эффектов*, передающихся через связи, H_0 индуцирует несимметричные магнитные поля за счет циркуляции электронов связей. Эффект индуцированных полей может быть как сильным, так и слабым и вызывать как экранирование, так и дезэкранирование. Такие эффекты, передающиеся через пространство, называются *анизотропными*; они более существенны для π-связей, чем для σ-связей.

Анизотропные эффекты кратных связей представлены на рис. 29-6. На этом рисунке ориентация каждой функциональной группы относительно H_0 отвечает максимальной чувствительности системы π-электронов к H_0.

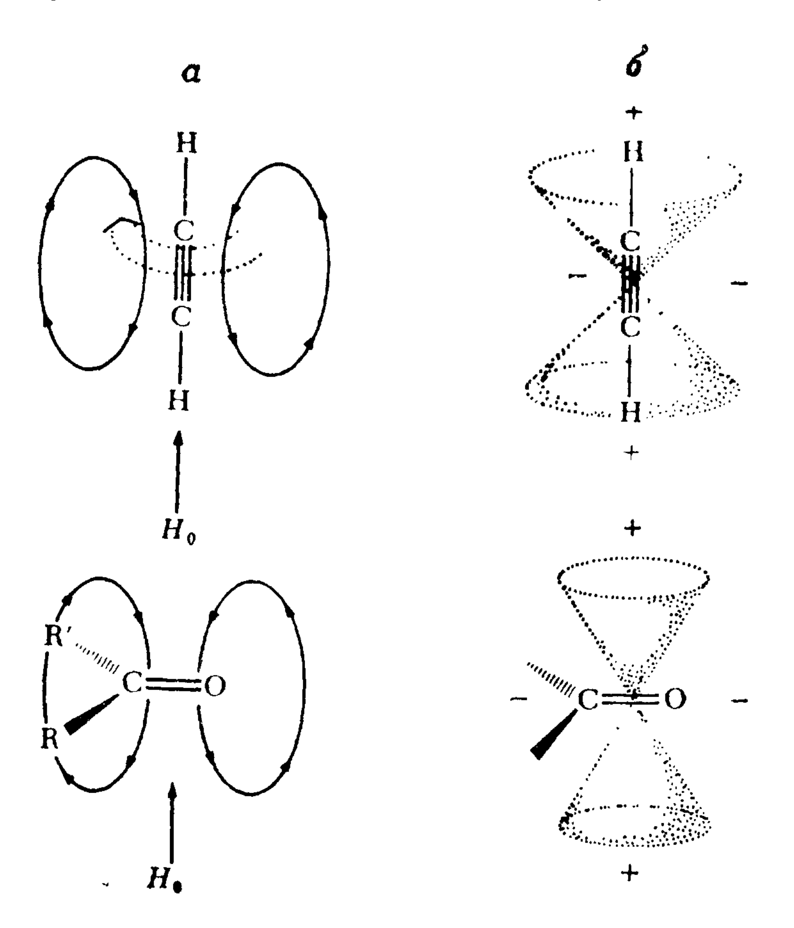


Рис. 29-6. Эффекты экранирования и дезэкранирования кратными связями.

Модель углерод-углеродной тройной связи применима к углерод-азотной тройной связи; эффект углерод-углеродной двойной связи аналогичен эффекту углерод-кислородной двойной связи. Протоны экранированы в областях со знаком + и дезэкранированы в областях со знаком —.

а — индуцированное магнитное поле; *б* — схематическое представление областей экранирования и дезэкранирования под действием магнитного поля H_0.

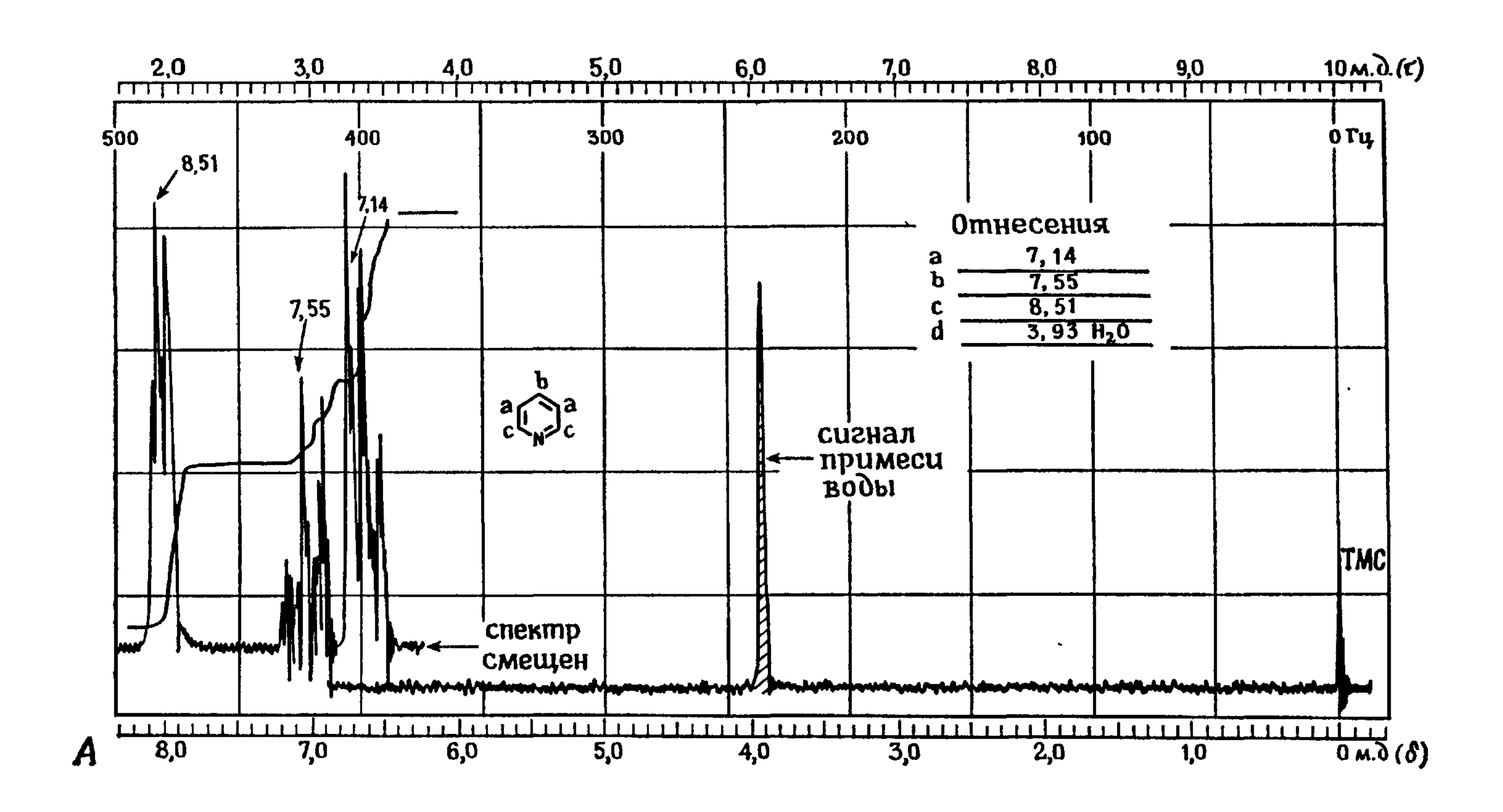
Как вы можете убедиться сами, вокруг этих групп существуют области экранирования и дезэкранирования. Знак и величина эффекта, оказываемого на протон функциональной группой, зависят от расположения протона относительно этой группы.

В бензольном кольце имеется большая замкнутая «петля» из π-электронов. Когда бензольное кольцо находится в магнитном поле, циркуляция электронов (она получила специальное название — *кольцевой ток*) по всей π-системе вызывает сильное индуцированное поле, которое складывается с H_0 в той области, где находятся протоны, связанные с кольцом (см. рис. 15-5, т. 1). Следовательно, сигналы протонов бензольных колец оказываются существенно сдвинутыми в слабое поле к $\delta \approx 7$ м. д. (7δ). Эффект кольцевого тока свойствен не только бензолу, но проявляется и в спектрах ЯМР других «бензоидных» молекул, например в спектрах нафталина и пиридина (азотного аналога бензола) (рис. 29-7) *.

---

* См. обсуждение, начинающееся на стр. 582 т. 1.

Анализ химических сдвигов с учетом анизотропных эффектов часто позволяет отнести сигналы сходных групп одной молекулы. Каким образом



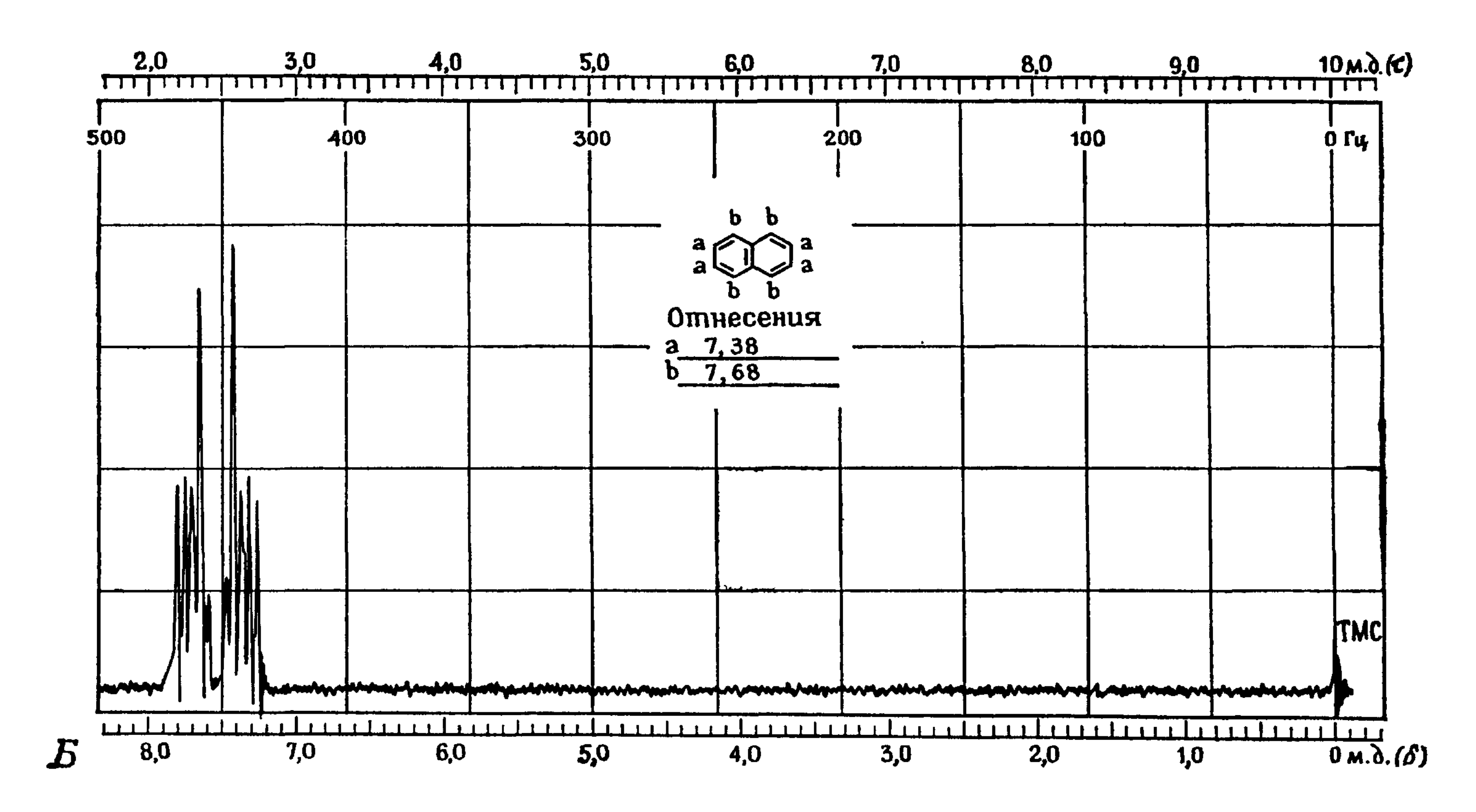


Рис. 29-7. Спектры ЯМР *А*) пиридина (C_5H_5N, мол. масса 79,10, т. кип. 115,0—115,5°С, $d_4^{25°C}$ 0,09780) и *Б*) нафталина ($C_{10}H_8$, мол. масса 128,16, т. пл. 80,2 °С).

Обратите внимание на то, что часть спектра пиридина смещена. Этот сигнал с химическим сдвигом 8,51δ не наблюдался бы при нормальной ширине развертки спектра (от 0,00 до 8,30δ). Однако, отрегулировав прибор таким образом, чтобы 0,00δ на бланке в действительности соответствовало бы 0,40δ (т. е. сместив шкалу), на бланке при 8,10δ можно записать сигнал с истинным химическим сдвигом 8,50δ. Даже на сравнительно простых спектрометрах спектр можно смещать на 500 Гц (при 60 МГц), что в принципе дает возможность наблюдать сигналы всех типов протонов. © Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.

это можно сделать, показано на рис. 29-8 на примере трех различных метильных групп α-пинена.

Химические сдвиги некоторых характерных групп представлены в табл. 29-1. Тот факт, что химические сдвиги удалось свести в таблицу, не

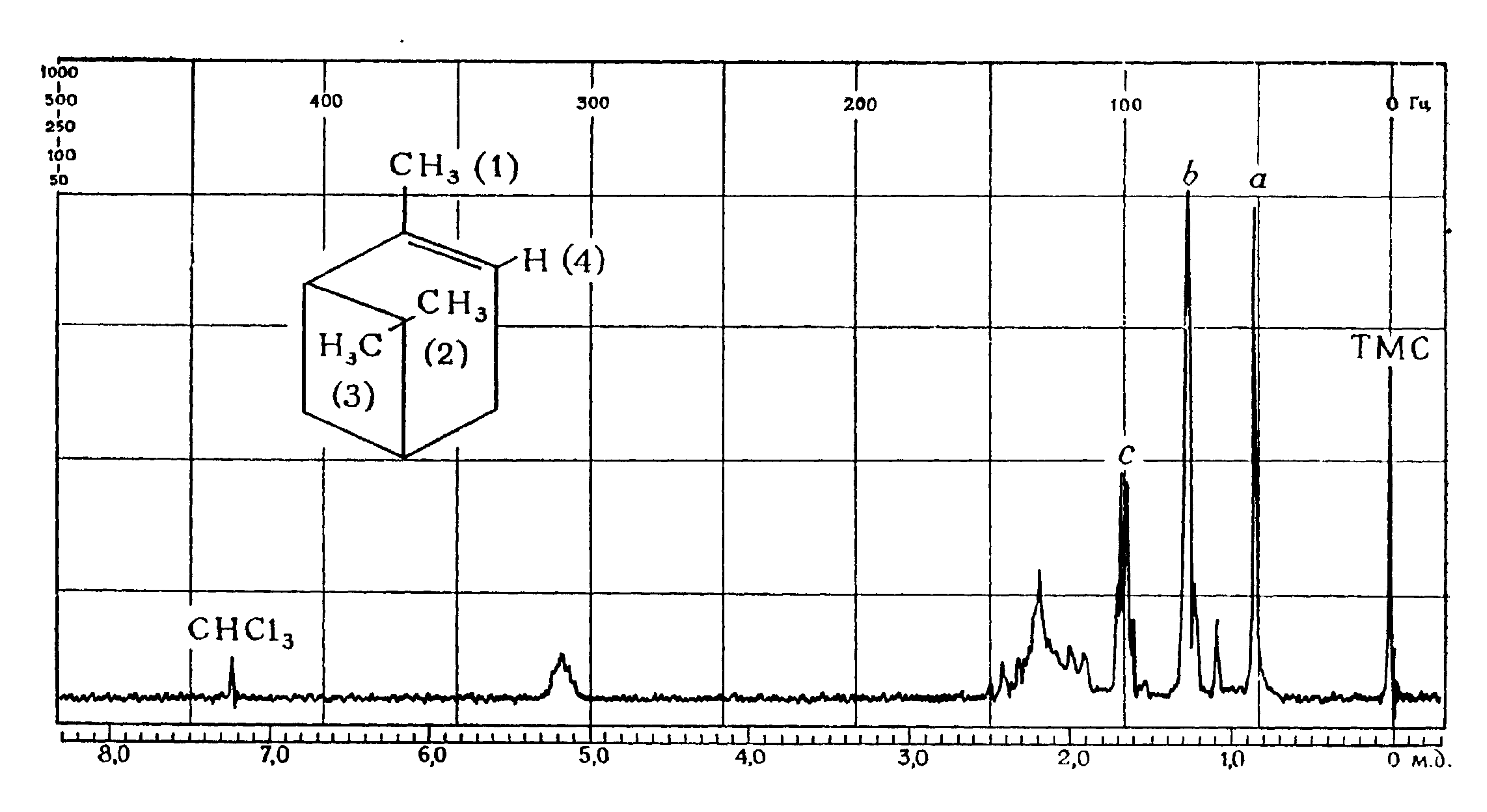


Рис. 29-8. Спектр ЯМР α-пинена. Обратите внимание на три метильных сигнала: *a* — 0,84 δ; *b* — 1,27 δ и *c* — 1,65 δ.

Наиболее слабопольный из указанных сигналов *c* был отнесен к винильной метильной группе 1, поскольку эта группа должна быть дезэкранирована анизотропным эффектом двойной связи. Метильная группа 2 должна быть экранирована той же двойной связью (постройте модель), и поэтому ей должен отвечать сигнал *a*. Метильная группа 3, испытывающая сравнительно небольшое влияние со стороны двойной связи, экранирована сильнее, чем 1, и слабее, чем 2; ей отнесен сигнал *b*. Сигнал метильной группы 1 расщеплен (см. последующее обсуждение в тексте) из-за взаимодействия с винильным протоном 4. Можете ли вы определить рабочую частоту спектрометра, на котором был получен данный спектр?

содержащую ссылок на множество исключений, указывает на их относительную нечувствительность к природе растворителя или к присутствию примесей.

---

5. Химические сдвиги винильных протонов ($>C=CH-$) составляют $\sim$5,5δ, что существенно больше величин химических сдвигов протонов в алканах. Даже не учитывая циркуляции π-электронов, следует ожидать, что сигналы винильных протонов будут сдвинуты в слабое поле сильнее, чем сигналы алкильных. *Почему*? Атом C_{sp^2} сильнее оттягивает электроны, чем C_{sp^3}, а мы уже видели, что эффекты индукционного оттягивания электронов дезэкранируют ядра.

sp-Гибридизованный атом углерода более электроотрицателен, чем sp^2-гибридизованный. Тем не менее сигналы алкиновых протонов ($\equiv C-H$) наблюдаются в *более сильном* поле по сравнению с сигналами винильных протонов ($>C=CH-$). Объясните это.

6. Укажите, каким образом с помощью спектров ЯМР можно идентифицировать соединения в следующих парах:

а) CH_3OCH_3 и $CH_3C(O)CH_3$

б) $(CH_3)_3CC(CH_3)_3$ и $(CH_3)_2C=CH_2$

в) ⬡ и ⬡$-CH_3$

г) CH_3CH_2Cl и CH_3CH_2Br

д) $CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3$ и $CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OCH_3$

Таблица 29-1

Химические сдвиги некоторых групп[a]

Группа	Сдвиг δ, м. д.	Группа	Сдвиг δ, м. д.
Метильные группы CH_3—		$R—C(=O)—H$	9,4—10,4
$CH_3—R$	0,8—1,2	$R—C \equiv C—H$	2,5
$CH_3—CR=C<$	1,6—1,9	*Метиленовые группы* RCH_2—	
$CH_3—Ar$	2,2—2,5	$R—CH_2—R$	1,1—1,5
$CH_3—C(=O)—R$	2,1—2,4	$R—CH_2—Ar$	2,5—2,9
$CH_3—C(=O)—Ar$	2,4—2,6	$R—CH_2—C(=O)—R$	2,5—2,9
$CH_3—C(=O)—OR$	1,9—2,2	$R—CH_2OH$	3,2—3,5
$CH_3—C(=O)—OAr$	2,0—2,5	$R—CH_2OAr$	3,9—4,3
$CH_3—N<$	2,2—2,6	$R—CH_2—O—C(=O)—R$	3,7—4,1
$CH_3—OR$	3,2—3,5	$R—CH_2Cl$	3,5—3,7
$CH_3—OAr$	3,7—4,0	*Метиновые группы* R_2CH—	
$CH_3—OC(=O)R$	3,6—3,9	R_3CH	1,4—1,6
Ненасыщенные группы		R_2CHOH	3,5—3,8
$RCH=C<$	5,0—5,7	Ar_2CHOH	5,7—5,8
$Ar—H$	6,0—7,5	*Другие группы*—	
		ROH	3—6
		$ArOH$	6—8
		RCO_2H	10—12
		RNH—	2—4

[a] В этой таблице R — насыщенный углерод (CH_3—, —CH_2—, —$\overset{|}{\underset{|}{C}}H$, —$\overset{|}{\underset{|}{C}}$—), Ar — ароматическое кольцо. (Из книги *Moore J. A.*, Elementary Organic Chemistry, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1974.)

ЭМПИРИЧЕСКИЕ «КОНСТАНТЫ ЭКРАНИРОВАНИЯ». Используя данные табл. 29-1, можно иногда с высокой точностью предсказать химические сдвиги некоторых протонов. *Но как быть со структурами с таким расположением атомов, для которого данные табл. 29-1 оказываются неприменимыми?*

Известно несколько удачных попыток составить таблицы «констант экранирования» различных функциональных групп. Основная идея этих попыток состоит в том, что каждой функциональной группе приписывают некоторое число (инкремент), отражающее влияние данной группы на химический сдвиг; влияние двух (или более) функциональных групп находят суммированием инкрементов. Например, если группа X вызывает изменение химического сдвига на x м. д., а группа Y — на y м. д., то величина химического сдвига метиленовой группы в $X—CH_2—Y$ будет зависеть от $(x+y)$ м. д.

Из нескольких таблиц инкрементов («констант экранирования»), имеющихся в литературе, наиболее известна, по-видимому, таблица, относящаяся к только что приведенному примеру, т. е. к предсказанию химических сдви-

гов протонов метиленовых групп. Этот подход, иногда называемый «применением правила Шулери», заключается в том, что инкременты («константы экранирования») для каждой функциональной группы, связанной с метиленовой группой, складывают с химическим сдвигом метана (0,23 м. д.). Найденная сумма представляет собой предсказанную величину химического сдвига протонов метиленовой группы. Например, вклад (инкремент) в химический сдвиг для брома составляет 2,33, а для хлора — 2,53. Поэтому ожидаемое значение химического сдвига метиленовых протонов в $Br—CH_2—Cl$ составит 0,23 + 2,53 + 2,33 = 5,09 м. д., что весьма близко к измеренной величине, равной 5,16 м. д.

Инкременты некоторых функциональных групп представлены в табл. 29-2.

Таблица 29-2

Инкременты («константы экранирования») для расчета химических сдвигов в соединениях типа $X—CH_2—Y$

Группа (X или Y)	Инкремент, м. д.	Группа (X или Y)	Инкремент, м. д.
$—CH_3$	0,47	$—C(=O)NR_2$	1,59
$—CF_3$	1,14	—C≡N	1,70
$—RC{=}CR_2$	1,32	—I·	1,82
—C≡CR	1,44	$—C_6H_5$	1,85
—C≡CAr	1,65	—Br	2,33
—C(=O)OR	1,55	—OR	2,36
—C(=O)R	1,70	—Cl	2,53
		—OH	2,56

7. Рассчитайте ожидаемые значения химических сдвигов протонов метиленовой группы в каждом из следующих соединений:

а) $CH_3CH_2CH_3$ б) CH_3CH_2OH в) CF_3CH_2OH г) $NCCH_2CN$ д) $C_6H_5CH_2CH_3$

29.4. ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ И СТЕРЕОХИМИЯ *

Мы уже видели, что структурные факторы могут изменить химические сдвиги некоторых протонов. Действительно, почти очевидно, что две метильные группы, из которых одна связана с кислородом, а другая — с хлором, должны иметь разный химический сдвиг. *Но как обстоит дело с молекулами, в которых различие выражено не столь явно? Будет ли, например, одинаков химический сдвиг двух метильных групп в изображенной ниже структуре?*

$$(CH_3)_2C{=}CHCl$$

(структура: CH_3 и CH_3 у одного атома C; H и Cl у другого атома C)

Чтобы ответить на этот вопрос (и подобные ему), нам нужен общий метод, позволяющий решать, одинаковы ли химические сдвиги двух каких-либо

* Критерии симметрии в спектроскопии ЯМР рассматриваются подробно в работе К. Мислоу и М. Рабана «Стереоизомерные отношения групп в молекулах» в сборнике «Избранные проблемы стереохимии» (под ред. В. И. Соколова), «Мир», М., 1970.— *Прим. перев.*

протонов или групп протонов в молекуле. Протоны (или группы) с одинаковым химическим сдвигом называются **магнитно-эквивалентными** в смысле химического сдвига или **изохронными***.

В общем случае химический сдвиг групп будет одинаков, если группы или эквивалентны (гомотопны), или энантиотопны **. Чтобы узнать, эквивалентны ли два протона, можно воспользоваться таким приемом: заместить дейтероном сначала один протон, а затем — другой. Если оба замещения приводят к одному и тому же продукту, то два протона эквивалентны (и изохронны). Например, протоны H_A и H_B в 1,1-дихлорэтилене (внизу) эквивалентны. Чтобы понять это правило, замените сначала H_A, а затем H_B на дейтерий. Оба замещения приведут к одному и тому же продукту, что указывает на эквивалентность, а следовательно, и на изохронность H_A и H_B.

замещение H_A на D

замещение H_B на D

одно и то же соединение

Другими примерами эквивалентных ядер являются выделенные жирным шрифтом протоны (**H**) на изображенных ниже структурах.

---

8. Сколько эквивалентных протонов в а) этилене и б) бензоле?

9. Для каждой из следующих структур укажите, какие из выделенных жирным шрифтом протонов эквивалентны.

а) H—C—H (с H сверху и снизу)

б) H,H-C=C-H,Cl

в) Cl—C—Br (с H сверху и снизу)

г) д) е) H_3C—C—CH_3 (с H сверху и Br снизу)

ж) з)

---

* Для обозначения таких протонов или групп используются также термины «симметрически эквивалентные», «химически эквивалентные» и «с эквивалентным химическим сдвигом».— *Прим. перев.*

** Эти понятия были введены на стр. 148 т. 1.

Энантиотопные ядра можно идентифицировать с помощью такого же приема — замещения на дейтерий. Однако в этом случае, замещая по очереди каждый из двух протонов на дейтерон, мы получим энантиомеры. Например, протоны H_A и H_B в бромхлорметане (внизу) энантиотопны. Замещение сначала одного из них, а затем другого дейтерием приводит к энантиомерам. Это означает, что H_A и H_B изохронны.

Другими примерами энантиотопных ядер являются выделенные жирным шрифтом протоны на изображенных ниже структурах.

Химические сдвиги диастереотопных протонов различны. Диастереотопные протоны можно опознать, используя критерий замещения. Замещение диастереотопных протонов на дейтероны приводит к диастереомерам. На показанных ниже структурах протоны, выделенные жирным шрифтом, диастереотопны.

Одним из классических примеров молекул с диастереотопными ядрами являются молекулы, в которых метиленовая группа находится рядом с хиральным центром, как, например, в 1-бром-1-хлор-1-фторпропане (см. формулы выше). Протоны такой метиленовой группы диастереотопны, и их химические сдвиги различны. Протоны, химические сдвиги которых различны, называются **магнитно-неэквивалентными в смысле химического сдвига,** или **анизохронными** *. Метильные группы изопропильного остатка, соседнего с хиральным центром, также диастереотопны (и, следовательно, анизо-

* См. также сноску на стр. 549.— *Прим. перев.*

хронны). Иллюстрацией структур этого типа служат изображенные ниже структуры А и Б.

А: X—C(Y)(Z)—C(H_1)(H_2)—R; Б: H—C(H_3C)(H_3C)—C(Y)(Z)—X; H_1 и H_2 (А), H_3C и H_3C (Б) — диастереотопны

Наличие магнитной неэквивалентности в смысле химического сдвига не зависит от природы растворителя, в котором получен спектр. (Замена растворителя может изменить разность химических сдвигов между диастереотопными ядрами. Однако обычно это не приводит к полному совпадению химических сдвигов диастереотопных ядер.) Магнитная неэквивалентность в смысле химического сдвига не зависит и от особенностей конформационного состояния молекулы.

В ахиральных растворителях спектры ЯМР энантиомеров тождественны. За редким исключением, растворители, используемые для снятия спектров ЯМР, ахиральны. Поэтому «магнитная неэквивалентность в смысле химического сдвига, обусловленная наличием в молекуле хирального центра», проявляется в спектре одного энантиомера таким же образом, как и в спектре его рацемической модификации.

---

10. Укажите для каждого из следующих соединений, одинаковы ли химические сдвиги двух протонов, выделенных жирным шрифтом. (Предположите, что геометрия молекулы при снятии спектра ЯМР остается без изменений.)

а) $H_3C—CH_3$ (этан, стереоформула)

б) H(CH₃)C=C(CH₃)H

в) [бициклическая структура с двумя H]

г) [бициклическая структура с двумя H]

д) $CH_3—CH_2—C(CH_3)(Cl)—CH_3$

е) [циклогексан в конформации кресла с двумя H]

ж) [бициклическая структура с CH_2 (H, H)]

з) $CH_3—CH_2—C(CH_3)(Cl)—CH_2—CH_3$

В гл. 4 мы ввели понятия изометрических и анизометрических структур. Теперь, используя эти понятия, мы можем определить изохронные и анизохронные ядра. Любые два ядра (например, H_A и H_B) изохронны, если замещение каждого из них по отдельности другим ядром (например, дейтероном) приводит к изометрическим структурам. Как эквивалентные (гомотопные), так и энантиотопные ядра удовлетворяют этому определению. Если такое же

замещение приводит к анизометрическим структурам, то два ядра анизохронны. Ниже приведены два примера анизохронных протонов (H_A и H_B):

$$R-\overset{H_A}{\underset{H_B}{C}}-\overset{Br}{\underset{I}{C}}-H \qquad \begin{matrix} F & & Br \\ & C=C & \\ H_A & & H_B \end{matrix}$$

29.5. СПИН-СПИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Прочитав предыдущие разделы, читатель мог бы представить себе спектр этилиодида в виде двух линий: сигнала в сильном поле (3Н) и сигнала в слабом поле (2Н) *, отвечающих соответственно метильной и метиленовой группам. (Метиленовый сигнал следует ожидать в более слабом поле, чем метильный, из-за индукционного эффекта иода.) В действительности же спектр

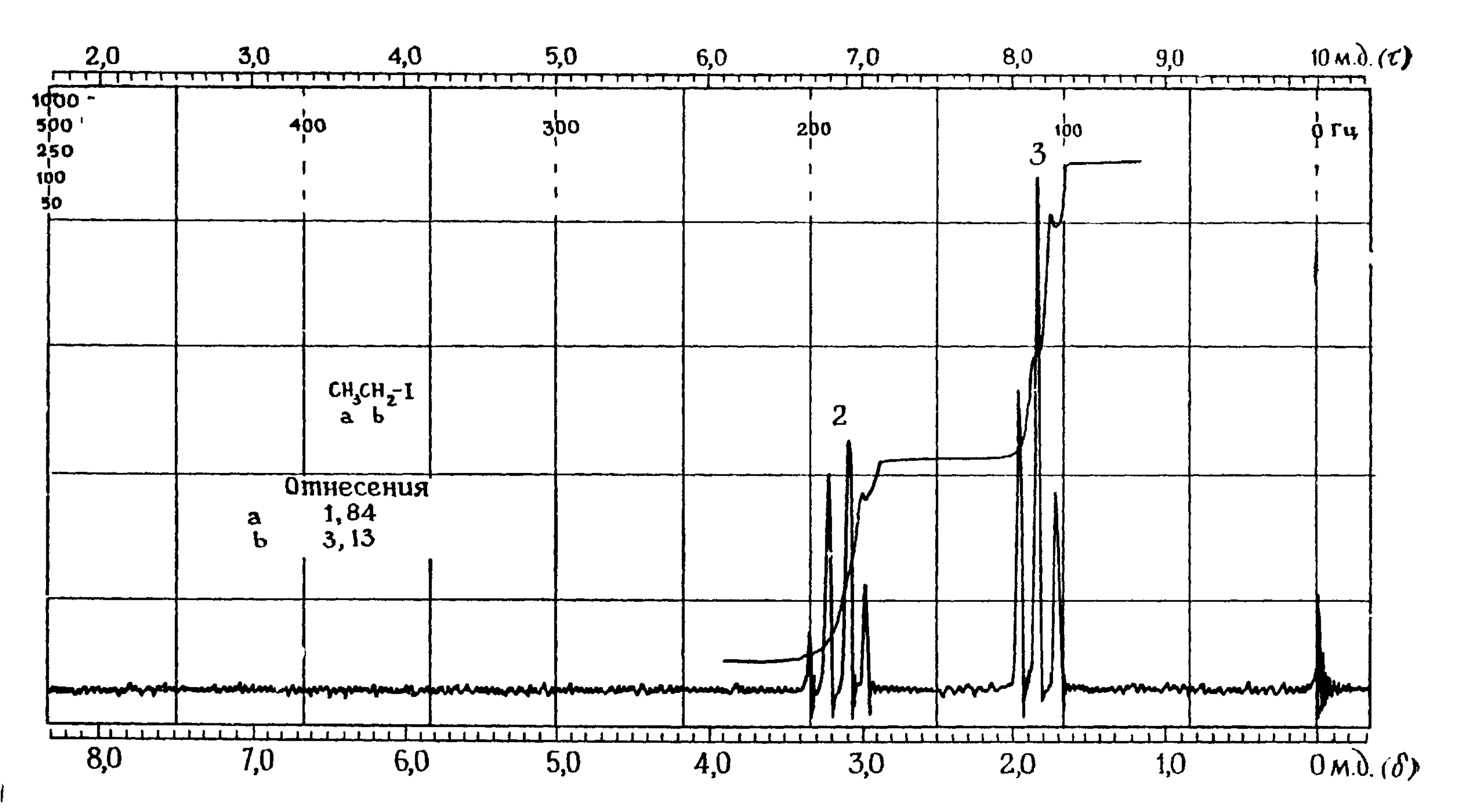


Рис. 29-9. Спектр ЯМР этилиодида (C_2H_5I, мол. масса 155,97, т. кип. 68—74 °С). Заметьте, что мультиплеты не полностью симметричны, а *скошены* друг к другу. Это характерно для сигналов, расщепляющих друг друга. © Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.

состоит из *семи* отдельных линий: группа из трех линий находится в сильном поле (*общая* интенсивность 3Н), а группа из четырех линий — в слабом поле (*общая* интенсивность 2Н) (рис. 29-9). Эти группы линий называются соответственно *триплет* и *квартет*. Увеличение мультиплетности сигналов в спектрах ЯМР — очень распространенное явление. Оно объясняется *взаимным* **спин-спиновым взаимодействием** (другое название *спин-спиновое расщепление*) между ядрами.

Хотя слово «линия» используется в различных значениях, в данном тексте оно будет обозначать одиночный пик поглощения в спектре ЯМР. Когда же мы будем говорить или о *резонансе* **, или о *сигнале*, или о *поглощении, относящемся к определенной группе*, то эти термины могут относиться

* Символы в скобках указывают относительную интенсивность рассматриваемого сигнала. Интенсивность относится к площади пика, а не к его высоте. В спектрах ЯМР-^{1}Н интенсивность сигнала пропорциональна числу протонов, вызвавших данный сигнал.

** В нашей литературе по спектроскопии ЯМР слово «резонанс» в указанном значении употребляется редко.— *Прим. перев.*

как к синглету (одной линии), так и к группе линий, образующих некий мультиплет.

КАКОВО ПРОИСХОЖДЕНИЕ СПИН-СПИНОВОГО РАСЩЕПЛЕНИЯ?

Напомним, что поле, в котором находится протон, меняется в зависимости от индуцированных магнитных полей. Одним из таких локальных эффектов является незначительное изменение поля за счет циркуляции электронов вокруг соседнего протона. Магнитное поле, наведенное протоном H_a (рис. 29-10), может быть направлено либо вдоль H_0, либо

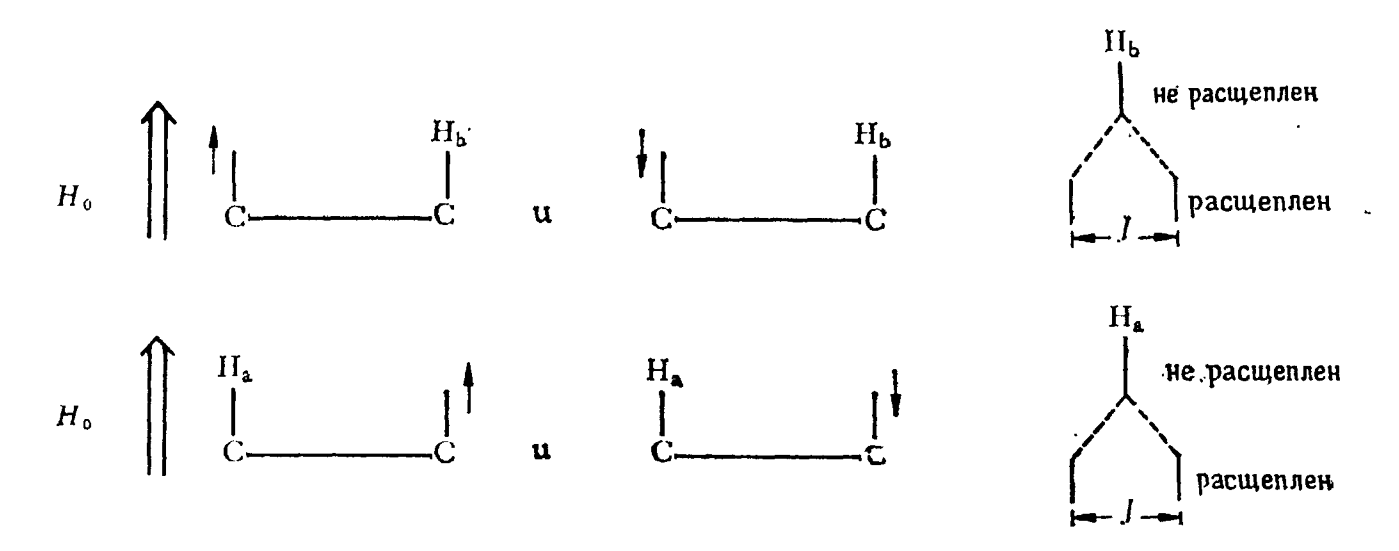


Рис. 29-10. Упрощенный механизм передачи спин-спинового взаимодействия между вицинальными протонами.

На самом деле в этом механизме участвуют σ-электроны связей. Константа спин-спинового взаимодействия J характеризует степень взаимодействия между двумя ядрами.

против H_0. Это приводит к тому, что протон H_b оказывается в двух различных эффективных полях, одно из которых несколько больше, а другое несколько меньше H_0. В результате сигнал H_b будет представлять собой две линии, т. е. дублет. Поскольку расщепление обусловлено взаимным влиянием, с помощью аналогичных доводов можно заключить, что сигнал H_a также окажется дублетом из-за взаимодействия с H_b *.

Ранее мы отмечали, что в спектре ЯМР можно измерить площадь пика. Отношение этих площадей отражает относительные числа протонов, вызывающих каждый резонансный сигнал. Например, если бы можно было измерить площади пиков протонов H_a и H_b (рис. 29-10) до их расщепления (что в действительности сделать невозможно), то отношение площадей составило бы 1 : 1. Расщепление не изменяет *общей* площади каждого дублета, однако эта площадь теперь распределена между обеими половинами дублета, интенсивность каждой из которых равна $^1/_2$. Нужно запомнить следующее: ПЛОЩАДЬ МУЛЬТИПЛЕТА ОТРАЖАЕТ ЧИСЛО ПРОТОНОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ДАННЫЙ СИГНАЛ, А МУЛЬТИПЛЕТНОСТЬ СИГНАЛА — ЧИСЛО ПРОТОНОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С РАССМАТРИВАЕМЫМ ПРОТОНОМ (ИЛИ ПРОТОНАМИ).

Степень мультиплетности (число линий в мультиплете) и относительные интенсивности линий мультиплета можно вывести из рассмотрения возможных ориентаций ядерных спинов относительно H_0. Анализ характера расщепления сигналов этильной группы представлен на рис. 29-11.

---

* На самом деле такое описание является крайне упрощенным, поскольку спин-спиновое взаимодействие происходит с участием электронов валентных связей и передается главным образом по связям, а не через пространство.

Можно показать, что если n протонов одной группы A взаимодействуют с n' протонами группы B, то сигнал протонов группы A будет состоять из

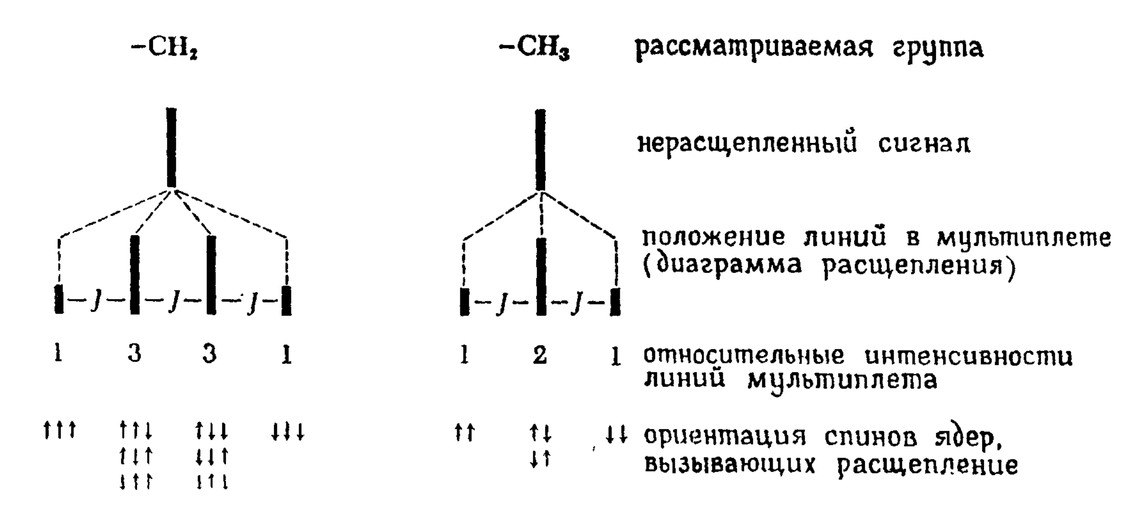


Рис. 29-11. **Диаграмма расщепления сигналов протонов этильной группы вследствие спин-спинового взаимодействия.**

Стрелки под метиленовой группой изображают ориентации (относительно направления поля H_0), которые могут принимать спины протонов метильной группы; стрелки под метильной группой показывают возможные ориентации спинов протонов метиленовой группы. Такие ориентации спинов протонов группы CH_3, как ↑↑↓, ↑↓↑ и ↓↑↑, приводят к одинаковому эффективному полю для протонов группы CH_2 (все эти три комбинации отвечают проекции спина ↑), в результате чего внутренние линии квартета оказываются втрое интенсивнее внешних. Этот детальный анализ спиновых комбинаций приводит к «диаграммам расщепления», широко используемым при рассмотрении спин-спиновых взаимодействий в спектрах.

$n' + 1$ линий, а сигнал протонов группы B — из $n + 1$ линий. Каждая линия любого мультиплета будет отстоять от соседних линий того же мульти-

Число эквивалентных ядер, вызывающих расщепление	Мультиплетность наблюдаемого сигнала	Относительная интенсивность линий и их расположение в наблюдаемом мультиплете
0	синглет	1
1	дублет	1 1
2	триплет	1 2 1
3	квартет	1 3 3 1
4	квинтет (пентет)	1 4 6 4 1
5	секстет	1 5 10 10 5 1
		δ

Рис. 29-12. **Относительные интенсивности линий и их расположение в мультиплетах, возникающих при спин-спиновом взаимодействии одной группы эквивалентных ядер с другой группой эквивалентных ядер.**

Заметьте, что линия с истинным химическим сдвигом рассматриваемого протона появляется лишь в том случае, если мультиплет содержит нечетное число линий.

Расположенный справа треугольник из цифр иногда называют «треугольником Паскаля».

плета на одно и то же число герц. Интенсивности линий каждого мультиплета определяются числами, указанными на рис. 29-12.

---

11. Укажите общее число линий в спектре ЯМР-^{1}H каждого из приведенных ниже соединений. Можно считать справедливыми следующие допущения: а) спин-спиновое взаимодействие между ядрами с одинаковым химическим сдвигом не приводит к дополнительному расщеплению сигналов этих ядер; б) спин-спиновое взаимодействие не передается более чем через три σ-связи.

а) CH_3Cl д) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$
б) CH_3CH_3 е) $(CH_3)_4C$
в) CH_3CH_2CN ж) $CH_3OCH_2CH_3$
г) $CH_3CH_2CH_3$

12. Неизвестное соединение содержит только C, H и O. В его спектре ЯМР-^{1}H наблюдаются только две линии, отличающиеся по частоте на 7 Гц. Могут ли эти две линии быть дублетом? Поясните ваш ответ.

13. Спектр ЯМР-^{1}H метилфторида состоит из двух линий. Что отсюда следует?

КОНСТАНТА СПИН-СПИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. *Константа спин-спинового взаимодействия* (называемая также *константой спин-спинового расщепления*) J характеризует степень взаимодействия между ядрами и измеряется в герцах (Гц), а не в миллионных долях (м. д.), так как не зависит от H_0. Это очень важно, поскольку позволяет отличить, например, два синглета от дублета, записав спектр при двух различных радиочастотах. Если интервал в герцах между двумя линиями не изменится, то сигнал представляет собой дублет. Однако если при увеличении частоты интервал между линиями увеличится, то «сигнал» фактически будет состоять из двух синглетов.

Величина J зависит от нескольких факторов, среди которых следует назвать относительное расположение взаимодействующих ядер и число разделяющих их связей. Спин-спиновое взаимодействие обычно не наблюдается между протонами, разделенными более чем тремя простыми связями. При наличии «на пути взаимодействия» кратных связей общее число связей, через которые может наблюдаться спин-спиновое взаимодействие, возрастает.

---

14. Сколько разных констант спин-спинового взаимодействия в хлористом этилене? Объясните ответ.

Зависимость величины J от геометрических факторов можно обнаружить, анализируя данные табл. 29-3. При относительно свободном вращении относительно С—С-связи константа спин-спинового взаимодействия *вицинальных* протонов (Н—С—С—Н) составляет примерно 7 Гц. Величина J является средневзвешенной по относительным концентрациям (популяциям, заселенностям) различных конформеров, в каждом из которых константа J имеет собственное значение.

$$J_{\text{набл}} = n_1 J_1 + n_2 J_2 + \ldots + n_i J_i + \ldots + n_k J_k$$

$$\sum_{i=1}^{k} n_i = 1$$

где n_i — молярная фракция i-го конформера, J_i — константа вицинальных протонов в этом (i-м) конформере.

ХАРАКТЕР РАСЩЕПЛЕНИЯ. По спектру ЯМР-^{1}Н легко распознать некоторые скелетные группировки; например, ***трет*-бутильной группе** принадлежит острый интенсивный синглет около 0,9 δ; **изопропильной группе** отвечает дублет в сильном поле (CH_3, 1,2 δ, $J = 7$ Гц) и гептет (септет) в слабом поле [$(CH_3)_2CH$—, 4,0 δ, $J = 7$ Гц); спектр **этильной группы имеет** триплет и квартет, как уже было нами рассмотрено. **Изолированные метильные группы** (например, —OCH_3) наблюдаются в виде синглетов, химические сдвиги которых δ зависят от молекулярного окружения (табл. 29-1).

Помимо этих простых случаев, с помощью простых диаграмм расщепления иногда можно анализировать и более сложные мультиплеты. В качестве примера сложного спектра рассмотрим спектр 1-нитропропана $CH_3CH_2CH_2NO_2$, показанный на рис. 29-13.

В этом спектре метильная группа и слабопольная метиленовая группа проявляются в виде триплетов, чего и следовало ожидать, учитывая взаимодействие с центральной метиленовой группой молекулы. Центральная метиленовая группа проявляется в виде мультиплета, который можно проанализировать, рассматривая ее взаимодействие сначала с метильной группой, а затем с метиленовой группой, несущей нитрозаместитель. Этот анализ проведен на рис. 29-14.

Таблица 29-3

Константы спин-спинового взаимодействия для некоторых групп протонов

Группа	J, Гц	Группа	J, Гц
$>C(H)H$	12—18	$H{-}\overset{\mid}{\underset{\mid}{C}}{-}C(=O)H$	1—3
$H{-}C{-}C{-}H$	2—10 [a]	$>C{=}C(H){-}C(=O)H$	6—8
$H{-}C{-}(C)_n{-}C{-}H$	0	[структура]	9—10
[структура]	3	[структура]	3—4
[структура]	5—10	[структура]	0—2
[структура]	3		
$>C{=}C(H)H$	1—3		
$H{-}C{=}C{-}H$ (цис)	7—12		
$H{-}C{=}C{-}H$ (транс)	13—18		
$H\overset{\mid}{\underset{\mid}{C}}{-}C{\equiv}C{-}H$	3		

[a] При свободном вращении $J \approx 7$ Гц.

Из-за близких значений констант спин-спинового взаимодействия (рис. 29-14) мультиплет, который мог бы в ином случае содержать двенадцать линий, проявляется в виде секстета с уширенными компонентами. (Примерно так выглядел бы сигнал, расщепленный вследствие взаимодействия с пятью эквивалентными ядрами.) Если бы константы взаимодействия сильно различались, спектр был бы более сложного характера, но его все же можно было бы проанализировать с помощью последовательных диаграмм расщепления.

Сигнал трех метильных протонов 1-нитропропана не имеет расщеплений за счет спин-спинового взаимодействия этих протонов между собой, так как законы квантовой механики не позволяют наблюдать расщепление между протонами с одинаковым химическим сдвигом. Вы можете просмотреть еще раз наш анализ спектра этилиодида и отметить, что мы нигде не оговаривали возможность появления каких-либо дополнительных линий из-за спин-

спинового взаимодействия одного из метильных протонов с другим (другими). Отсюда ясно, что, поскольку оба метиленовых протона этилиодида находятся в эквивалентном окружении (как и три метильных протона),

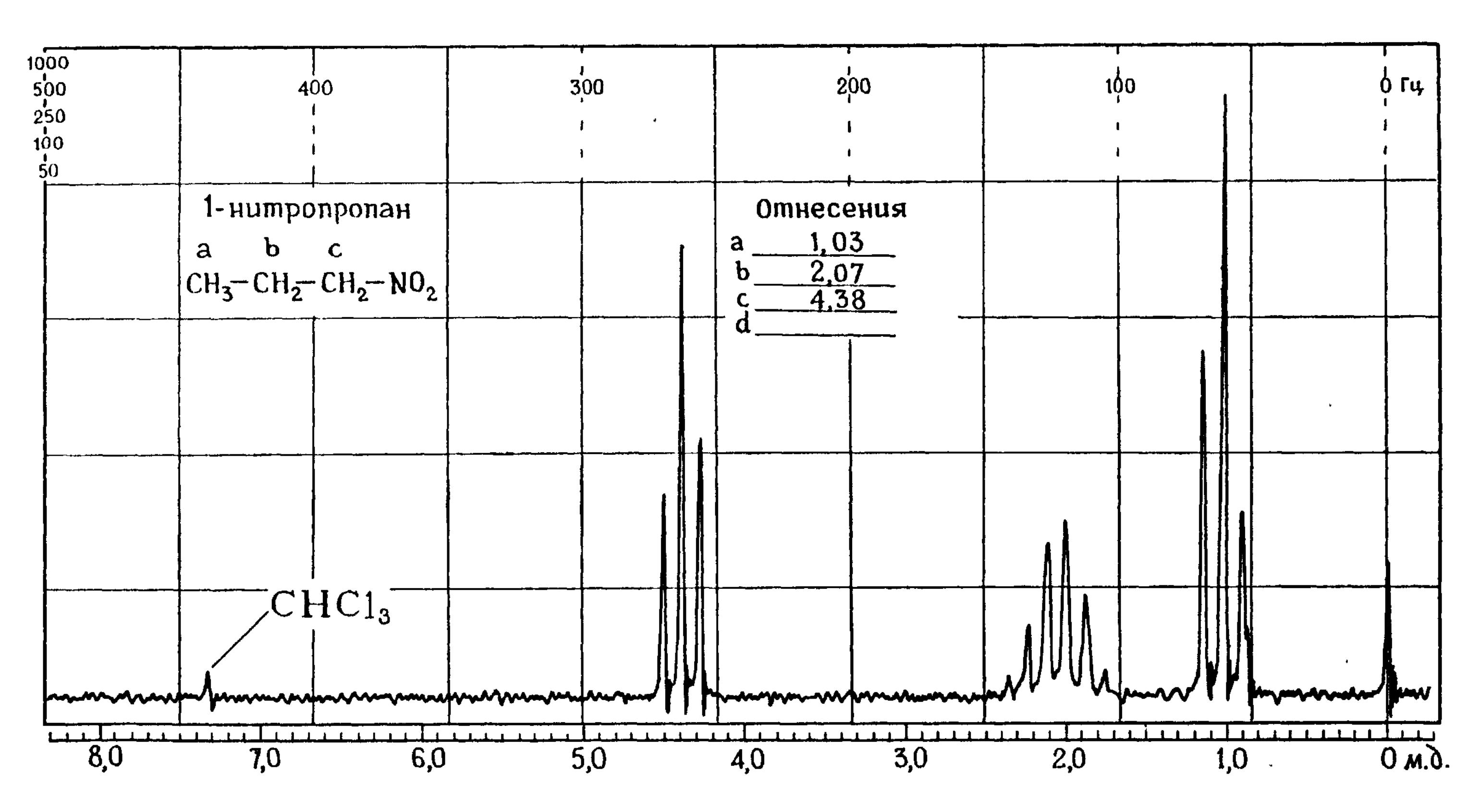


Рис. 29-13. Спектр ЯМР-^{1}H 1-нитропропана.

Растворитель — $CDCl_3$, содержащий следы $CHCl_3$. Для отсчета химических сдвигов к раствору добавлен (внутренний) стандарт ТМС.

в спектре не должно быть расщеплений из-за взаимодействия этих метиленовых протонов между собой. Более того, если вы обратитесь к рис. 29-8, то увидите, что сигнал тетраметилсилана представляет собой *идеальный синглет!*

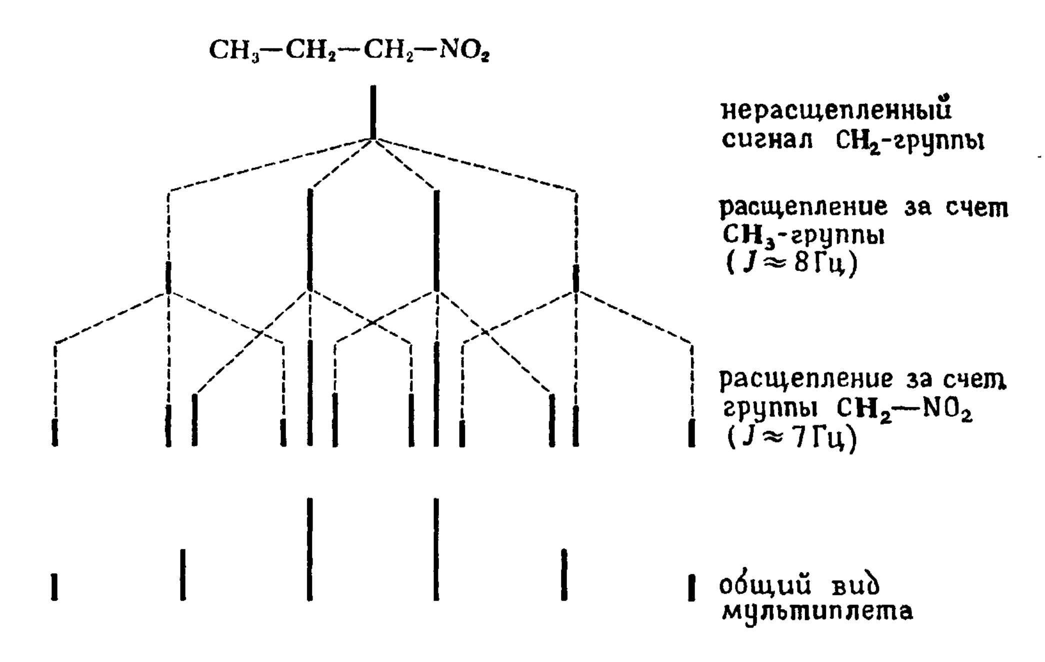


Рис. 29-14. Анализ характера расщепления мультиплета центральной метиленовой группы 1-нитропропана.

Девять протонов с одинаковым химическим сдвигом должны проявляться в виде только одной линии, и именно это позволяет так легко опознавать *трет*-бутильную группу в спектре ЯМР-^{1}H.

ПОДАВЛЕНИЕ СПИН-СПИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (СПИН-ДЕКАПЛИРОВАНИЕ). Чтобы *подавить* спин-спиновое взаимодействие между двумя взаимодействующими ядрами, образец облучают радиочастотой,

соответствующей резонансной частоте одного из ядер. При записи спектра в условиях *двойного резонанса* сигнал облучаемого протона не наблюдается,

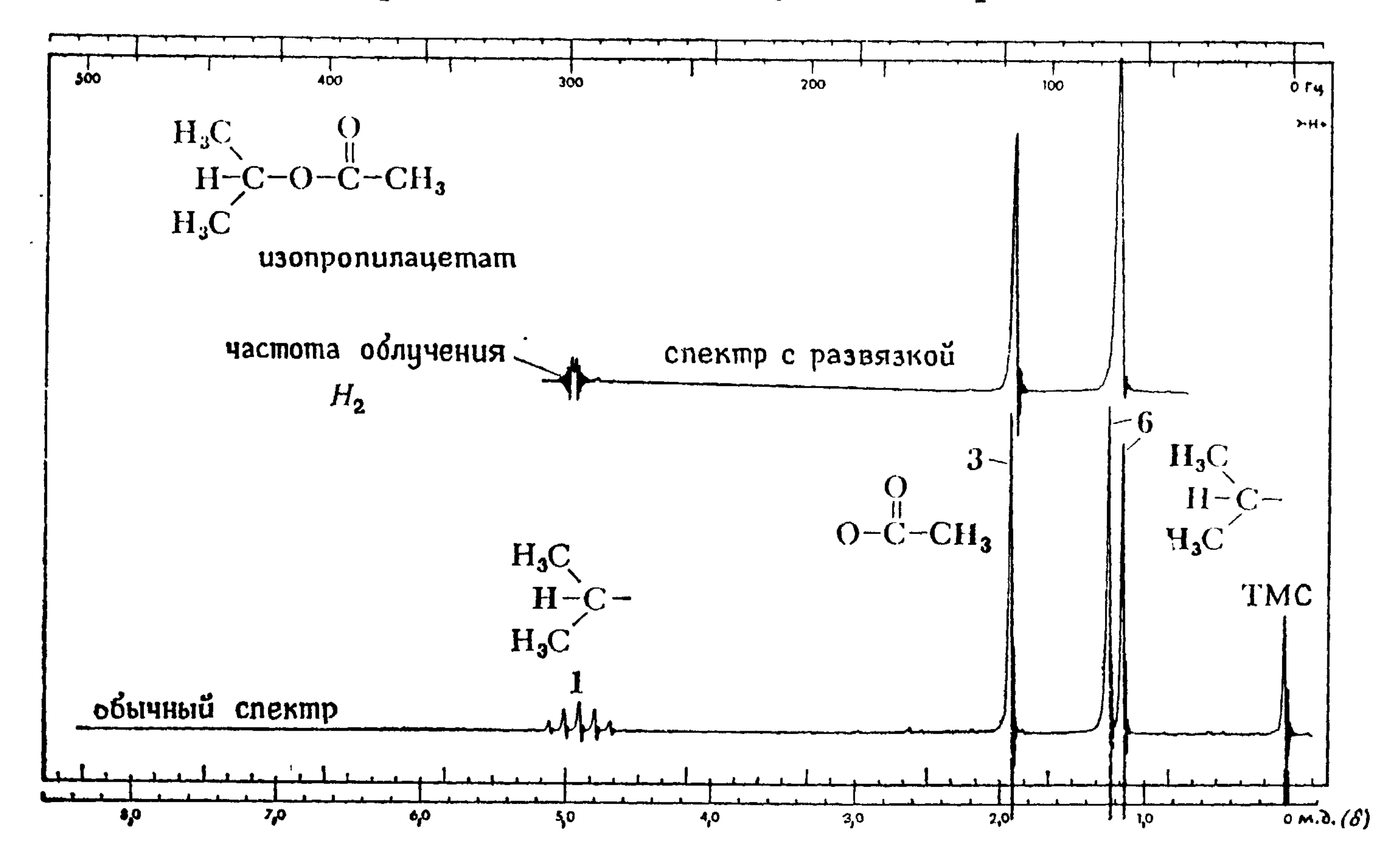


Рис. 29-15. Подавление спин-спинового взаимодействия (декаплирование, развязка) метильных протонов изопропильной группы при облучении образца на частоте метинового сигнала.

Заметьте, что одна из метильных групп (—O—C(O)—CH_3) изопропилацетата не расщепляется ни в одном из спектров; расщепление изопропильных метильных групп исчезает (верхний спектр) при облучении центра метинового сигнала.

однако вследствие исчезновения взаимодействия с этим протоном упрощаются другие сигналы. Это показано на рис. 29-15.

Поскольку протоны и дейтероны сравнительно слабо взаимодействуют между собой, аналогичного эффекта можно достигнуть, изучая соединение,

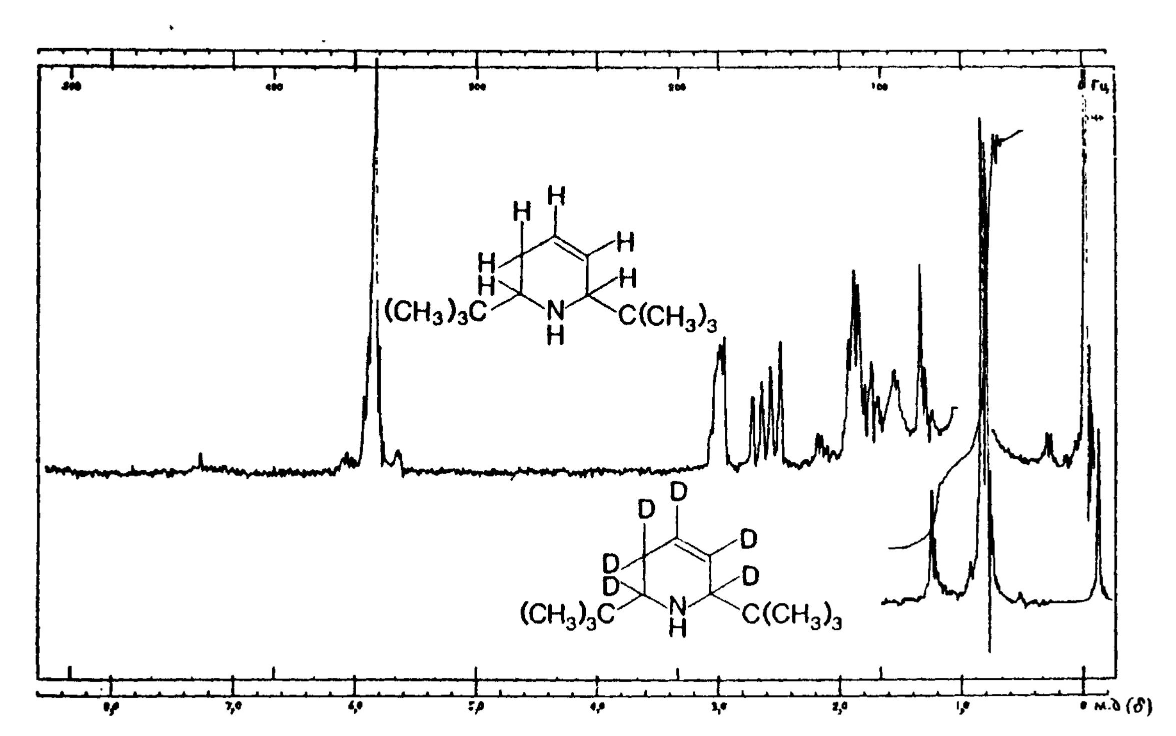


Рис. 29-16. Упрощение спектра в результате замещения протонов на дейтероны.

На верхнем спектре наблюдается множество сигналов алкильных и винильных групп. Использование в реакции дейтерированного пиридина вместо «обычного» привело к продукту, в спектре которого присутствуют лишь сигналы *трет*-бутильных групп и группы NH. (С разрешения д-ра Р. Ф. Френсиз.)

в котором один из взаимодействующих протонов заменен на дейтерон. Результат подобного изотопного замещения показан на рис. 29-16.

29.6. ЕЩЕ РАЗ О СПЕКТРАХ ЯМР И СИММЕТРИИ МОЛЕКУЛ

Эквивалентность или неэквивалентность различных протонов находит отражение в *двух* параметрах спектра ЯМР: *химическом сдвиге* и *константе спин-спинового взаимодействия*. Для того чтобы два протона были *идентичны* в эксперименте ЯМР, они должны иметь а) одинаковые химические сдвиги и б) константы спин-спинового взаимодействия, попарно равные для каждого из остальных ядер в молекуле. Протоны с попарно равными константами спин-спинового взаимодействия называются «магнитно-эквивалентными в смысле спин-спинового взаимодействия» *.

Магнитная эквивалентность в смысле химического сдвига и магнитная эквивалентность в смысле спин-спинового взаимодействия являются двумя аспектами *магнитной эквивалентности*. Поскольку мы уже обсуждали магнитную эквивалентность в смысле химического сдвига, в этом разделе мы остановимся на магнитной эквивалентности в смысле спин-спинового взаимодействия (или отсутствии ее).

МАГНИТНАЯ НЕЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ В СМЫСЛЕ СПИН-СПИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Диастереотопные протоны всегда проявляют магнитную неэквивалентность в смысле спин-спинового взаимодействия. Для начала рассмотрим в качестве примера протоны метиленовой группы, соседней с хиральным центром. Мы уже установили, что их химические сдвиги различны; кроме того, они разделены только двумя σ-связями. Отсюда мы можем заключить, что в спектрах ЯМР-^{1}H этих метиленовых протонов будет проявляться их взаимодействие между собой: и действительно, оно проявляется. Сигнал такой метиленовой группы представляет собой мультиплет из четырех линий, обычно называемый квартетом (системы) АВ или парой *дублетов* (системы) АВ. Ни одна из этих четырех линий не соответствует химическому сдвигу какого-либо протона; эти величины должны быть получены путем расчетов, основанных на наблюдаемом спектре (см. задачу 32).

Взаимодействие метиленовых протонов друг с другом так велико, что интервалы между четырьмя линиями и относительные интенсивности внеш-

Обозначение системы спинов	$\frac{\lvert\delta H_A - \delta H_B\rvert}{J_{AB}}$	Общий вид квартета АВ
AX	∞	
AB	6	
AB	2	
AB	0,6	
A_2	0,00	

Рис. 29-17. Зависимость «квартета АВ» от параметров спектра H_A и H_B.
Химические сдвиги соответствующих протонов равны δH_A и δH_B; константа спин-спинового взаимодействия между ними — J_{AB} (см. разд. 29.6). АХ и A_2 (т. е. два идентичных ядра) рассматриваются как системы, приводящие к спектрам «первого порядка».

них и внутренних линий являются функцией константы спин-спинового взаимодействия между двумя протонами J_{AB} и разности их химических сдвигов $\delta H_A - \delta H_B$. На рис. 29-17 показано, как меняется характер спектра системы АВ в зависимости от изменения этих двух параметров.

* Такие протоны также называют просто «магнитно-эквивалентными». —*Прим. перев.*

Теперь мы можем перейти к обсуждению магнитной неэквивалентности в смысле спин-спинового взаимодействия, обратившись снова к структуре А и заменив протоном H_3 один из обозначенных буквой заместителей у хирального углерода. Протоны H_1 и H_2 — вицинальны по отношению к H_3 и взаимодействуют с ним. Однако константа взаимодействия H_1 с H_3 ($J_{1,3}$) не идентична константе взаимодействия H_2 с H_3 ($J_{2,3}$); в результате каждая из них вызовет различное расщепление сигнала H_3. Поскольку протоны H_1 и H_2 *по-разному взаимодействуют с третьим протоном* H_3, *они магнитно-неэквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия.*

```
    X  H1              H3 H1
    |  |               |  |
 Y—C—C—R            Y—C—C—R
    |  |               |  |
    Z  H2              Z  H2
     А
```

H_1 и H_2 анизохронны

H_1 и H_2 анизохронны и магнитно-неэквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия ($J_{1,3} \neq J_{2,3}$)

Другой пример магнитной неэквивалентности в смысле спин-спинового взаимодействия можно найти среди монозамещенных производных бензола C_6H_5—R. В этой структуре протоны, соседние с заместителем (*орто*-протоны H_o), находятся в одинаковом окружении и, следовательно, имеют один и тот же химический сдвиг. Однако относительно некоторого третьего протона, обозначенного как H_m, они расположены по-разному и поэтому магнитно-неэквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия. Таким образом, бывают протоны, магнитно-эквивалентные в смысле химического сдвига, но магнитно-неэквивалентные в смысле спин-спинового взаимодействия. Эта ситуация приводит к большему числу линий в спектрах, чем этого можно было бы ожидать при учете только магнитной эквивалентности в смысле химического сдвига.

R; H_o, $H_{o'}$; $H_{m'}$, H_m; H_p

монозамещенный бензол

H_o и $H_{o'}$ имеют одинаковый химический сдвиг, но магнитно-неэквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия

Читателю может показаться, что H_o и $H_{o'}$ магнитно-эквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия, поскольку константы спин-спинового взаимодействия обоих протонов с H_p равны. Однако *любое* расхождение в константах двух ядер нарушает их магнитную эквивалентность в смысле спин-спинового взаимодействия. В этом примере H_o и $H_{o'}$ по-разному взаимодействуют с H_m и поэтому являются магнитно-неэквивалентными в смысле спин-спинового взаимодействия.

На изображенных внизу структурах протоны, выделенные жирным шрифтом, также магнитно-неэквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия. Каждая из структур содержит третий протон H_R, с которым два указанных выше протона взаимодействуют с разными константами.

H_R, Cl, **H**, **H** (циклопропан); H_R, Br, C=C, **H**, **H**

В каждом из этих примеров два протона, выделенных жирным шрифтом, магнитно-неэквивалентны в смысле как химического сдвига, так и спин-спинового взаимодействия. В структуре, изображенной внизу, два протона, выделенных жирным шрифтом, магнитно-неэквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия, но магнитно-эквивалентны в смысле химического сдвига.

Br, Cl, H, H, H, H_R

---

15. Предскажите основные особенности спектра ЯМР-^{1}H каждого из следующих соединений:

а) $CHCl_2CH_3$ в) $CH_2ClCHCl_2$
б) CH_2ClCH_2Cl г) $CH_3OCHBrCl$

МАГНИТНАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ: ОБОЗНАЧЕНИЯ. Протоны с различными сдвигами обозначают заглавными буквами латинского алфавита, причем наиболее слабопольный протон обозначают буквой A, следующий за ним протон в порядке уменьшения химического сдвига — буквой B и т. д. Когда обозначены все слабопольные протоны (A, B, C,...), аналогичным способом называют сильнопольные; для этого используют последние буквы латинского алфавита, начиная с X (т. е. X, Y, Z) *. Поскольку метиленовые протоны, соседние с хиральным центром, сравнительно *слабо* различаются по своим химическим сдвигам, они представляют собой систему AB, а не AX.

Эта система обозначений охватывает не все протоны в молекуле и применяется для того, чтобы охарактеризовать лишь взаимодействующие между собой протоны, рассматриваемые в данный момент. Вот почему часто можно встретить такие выражения как «...AB-часть спектра...»

Протоны, магнитно-эквивалентные в смысле химического сдвига, но магнитно-неэквивалентные в смысле спин-спинового взаимодействия, обозначают одинаковыми буквами, поскольку буква определяется только химическим сдвигом. Однако, для того чтобы указать на магнитную неэквивалентность в смысле спин-спинового взаимодействия, буква, соответствующая одному из протонов, помечается штрихом. Поясним это ниже для системы AA'BB' и AA'XX'.

R H_A $H_{A'}$ R; S—C—C—C—C—S; T H_B $H_{B'}$ T

1
система спинов
AA'BB'

$H_{A'}$ F_X; C=C; H_A F_X

2
система спинов
AA'XX'

В **1** A и A' имеют одинаковые химические сдвиги, но по-разному взаимодействуют с B (или B'); аналогично B и B' идентичны по химическим сдвигам, но различаются по константам взаимодействия с A и A'. В **2** A и A' имеют одинаковые сдвиги, но по-разному взаимодействуют с каждым атомом фтора. (^{1}H и ^{19}F взаимодействуют между собой таким же образом, как и два прото-

* Если среди взаимодействующих имеются протоны с промежуточными значениями химических сдвигов, их обозначают буквами середины латинского алфавита (K, L, M, N. . .).— *Прим. перев.*

на, однако в первом случае константы взаимодействия J больше по величине. См. задачу 13.)

Основное значение этой системы обозначений заключается в том, что она позволяет предсказать *максимальное* число линий, которое может обна-

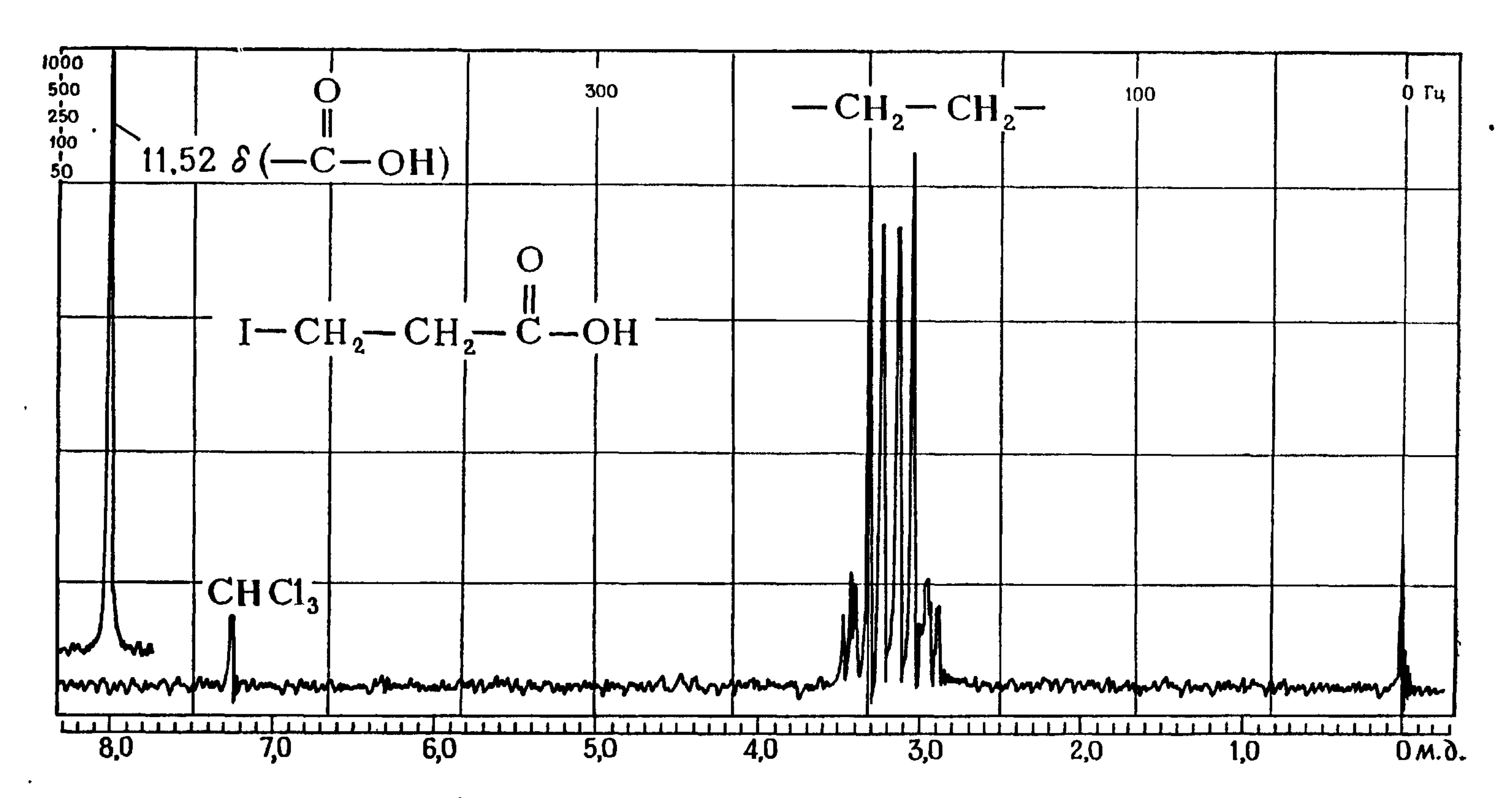


Рис. 29-18. Спектр ЯМР-^{1}H 2-иодпропионовой кислоты.

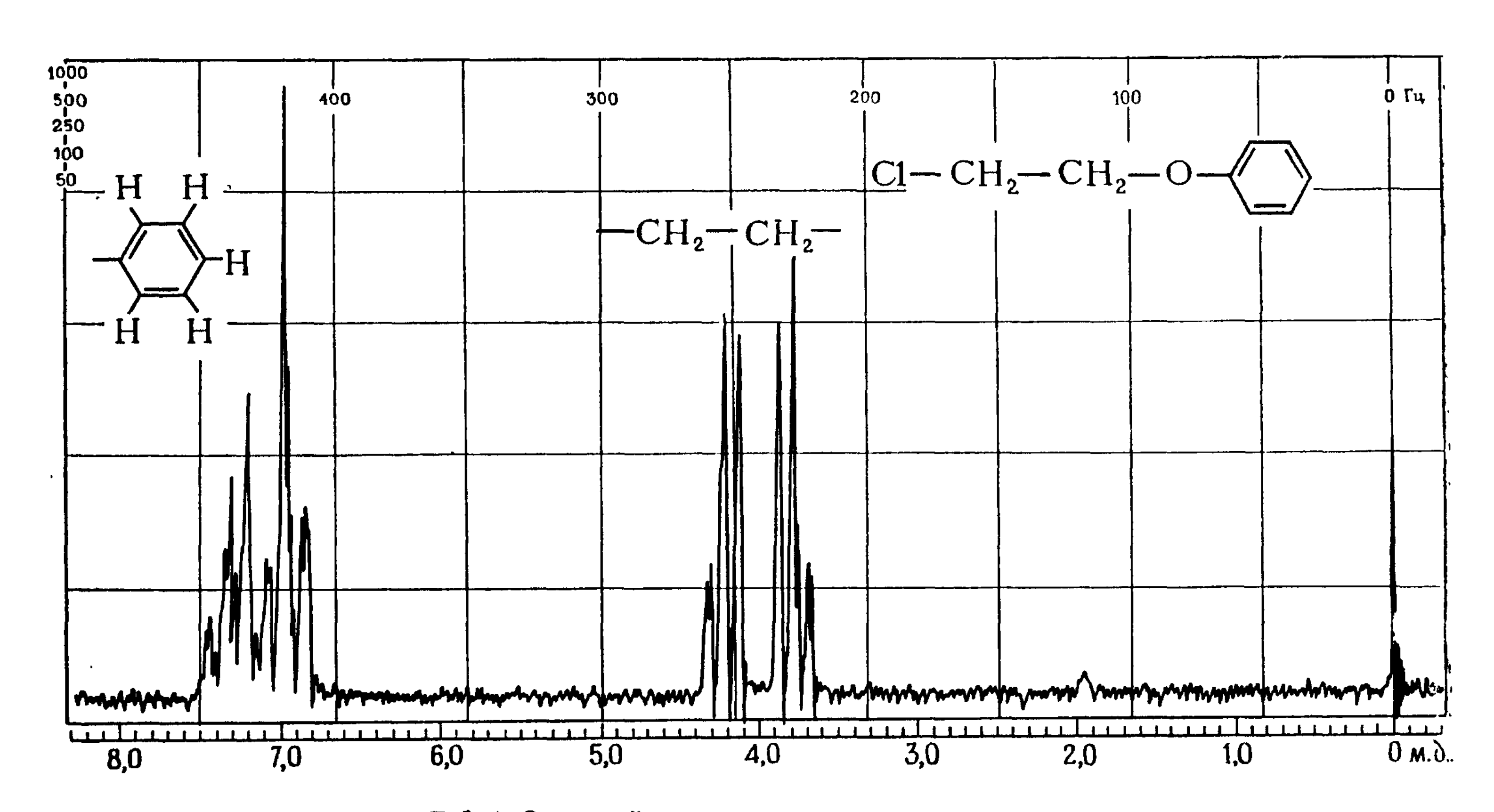


Рис. 29-19. Спектр ЯМР-^{1}H β-хлорфенетола.

ружиться в спектре данной группы протонов. Максимальное число линий для некоторых четырехспиновых систем приведено в табл. 29-4.

ПРИМЕР. 2-Иодпропионовая кислота представляет собой спиновую систему AA′BB′. Как можно было бы предположить, две метиленовые группы проявятся в виде двух триплетов, однако рис. 29-18 показывает, что это не так. Система AA′BB′ достаточно сложна, и ее спектральное проявление (т. е. общий вид мультиплетов) неодинаково для всех систем AA′BB′. Область спектра ЯМР-^{1}H, соответствующая протонам метиленовых групп β-хлорфенетола (рис. 29-19), также представляет собой спектр системы AA′BB′,

Таблица 29-4

Мультиплетность как функция спиновой системы

Спиновая система	Число линий		
	всего	A	B или X
A_3	1	1	—
A_4	1	1	—
A_2X_2	6	3	3
A_2B_2	14	7	7
AA′XX′	20	10	10
AA′BB′	24	12	12

однако ее спектральное проявление иное, чем в случае 2-иодпропионовой кислоты.

AA′BB′ O; $I-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$ — 2-иодпропионовая кислота

AA′BB′; $C_6H_5-O-CH_2-CH_2-Cl$ — β-хлорфенетол

Если бы химические сдвиги двух метиленовых групп были совершенно различными, они проявились бы в спектрах в виде двух триплетов *.

29.7. ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ

КОНФОРМАЦИОННЫЙ ОБМЕН. В спектре ЯМР-^{1}H диметилформамида $HC(O)N(CH_3)_2$ наблюдаются два сигнала метильных групп. Каждый из сильнопольных сигналов отвечает одной метильной группе.

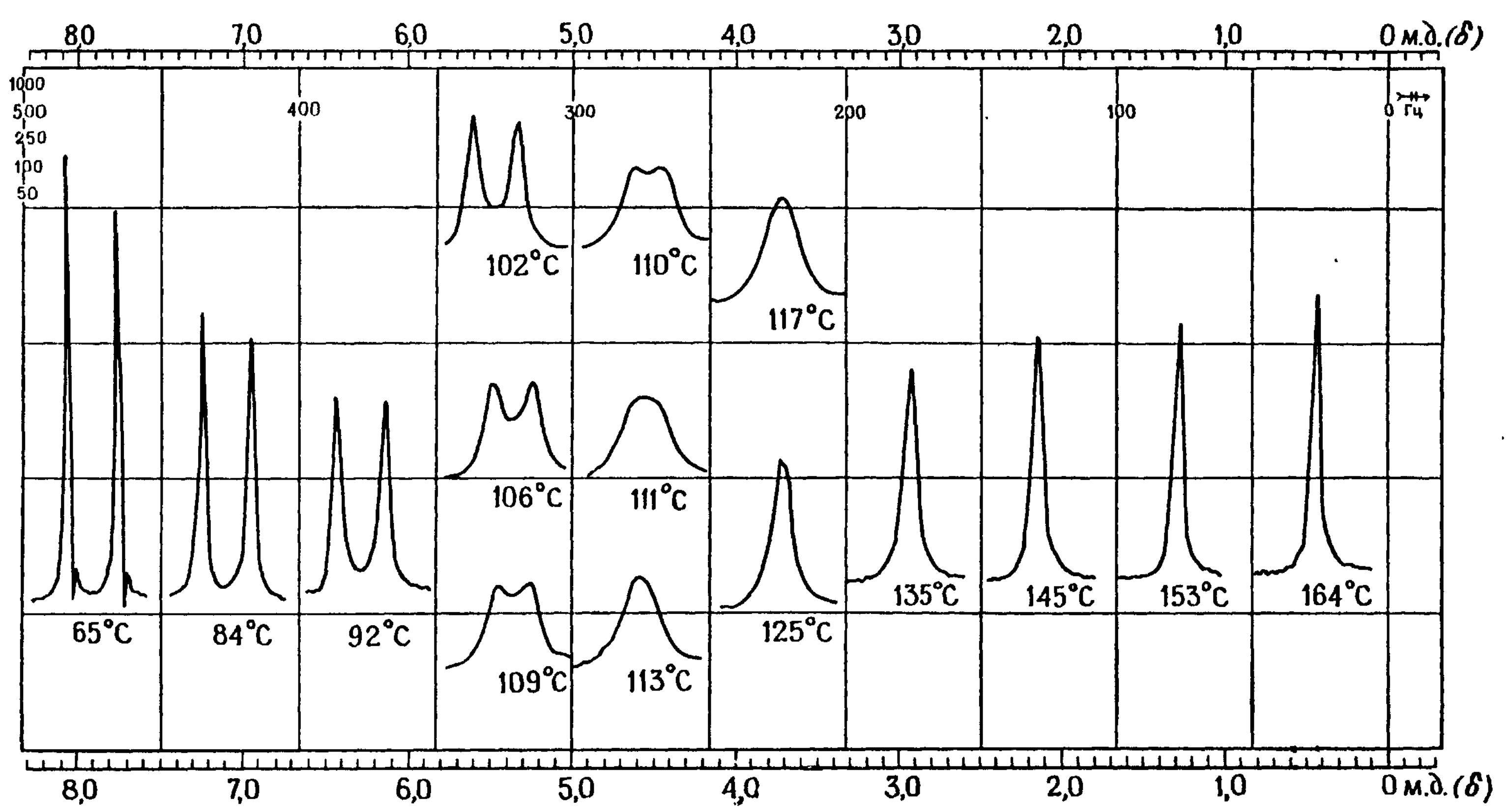


Рис. 29-20. Температурная зависимость метильного сигнала (метильных сигналов) диметилформамида (ДМФА). Ширина развертки 250 Гц.

Из книги *Dyer J. R.*, Applications of Absorption Spectroscopy of Organic Compounds, © 1965. Перепечатано с разрешения Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J.

С повышением температуры образца в спектрометре эти два острых синглета уширяются, сливаются и, наконец, при температуре около 165 °C образуют один острый пик. Данные изменения (рис. 29-20) происходят вследствие

* Это утверждение автора не совсем справедливо. Увеличение разности химических сдвигов метиленовых групп приведет к системе AA′XX′, спектр которой в общем случае более сложен, чем два триплета (табл. 29-4).— *Прим. перев.*

того, что при комнатной температуре спектрометр ЯМР «видит» две отдельные метильные группы, а при повышенной — перестает «различать» их. На молекулярном уровне причиной наблюдения двух линий при комнатной температуре и одной линии при повышенной является заторможенное вращение вокруг связи C—N (см. ниже). При медленном вращении спектрометр «видит» одну метильную группу в *цис*-, а другую — в *транс*-положении к атому водорода группы HC(O). При повышенной температуре вращение ускоряется, и спектрометр фиксирует только усредненное состояние. Важно отметить, что вращение вокруг связи не должно полностью прекращаться, чтобы спектрометр мог фиксировать две различные метильные группы. Однако необходимо, чтобы время пребывания метильной группы в каждом из двух состояний («время жизни») было больше определенного периода, который (по аналогии с фотографией) можно было бы назвать «выдержкой».

$H-C(=O)-N(CH_3)_2$ ДМФА; $CH_3(1)$, $CH_3(2)$ ⇄ $CH_3(2)$, $CH_3(1)$; N : sp^2

16. Ниже приведен спектр ЯМР-^{1}H N,N-диэтил-*м*-толиламида (это соединение известно как репеллент). Обратите внимание на уширение линий квартета и (в меньшей степени) триплета этильных групп. Объясните это уширение.

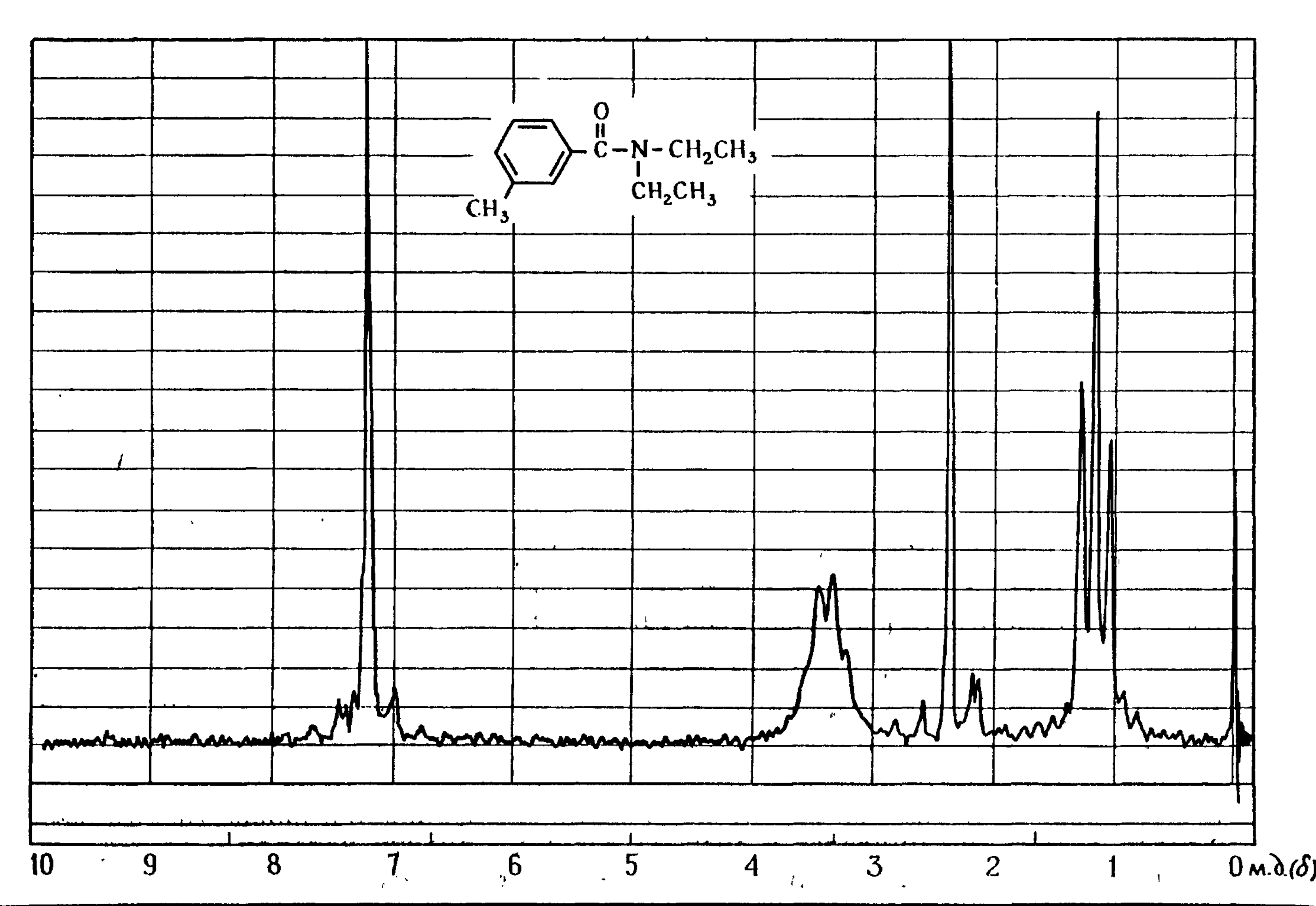
H_3C, $C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$

N,N-диэтил-*м*-толиламид

N,N-Диэтил-*м*-толиламид, 98%

$CH_3C_6H_4CON(C_2H_5)_2$

Мол. масса 191,27, т. кип. 111 °C/1 мм рт. ст., n_D^{20} 1,5212, d = 0,996



ЦИКЛОГЕКСАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ. При комнатной температуре спектр ЯМР-^{1}H циклогексана представляет один-единственный синглет (2,44δ), хотя в молекуле имеются как аксиальные, так и экваториальные атомы водорода (которые находятся в разном окружении и поэтому, казалось бы, должны вызывать разные сигналы). Причина появления единственной линии заключается в том, что при комнатной температуре скорость конверсии «кресло — кресло» очень высока. Поэтому аксиальные и экваториальные протоны регистрируются в одинаковом усредненном окружении и записывается усредненный по времени спектр.

$H_e \rightarrow H_{a'}$
$H_a \rightarrow H_{e'}$

Аналогично в спектре ЯМР-^{1}H хлорциклогексана, существующего в виде смеси конформеров с аксиальным и экваториальным атомом хлора, наблюдается единственный сигнал протона C1 — H. (Этот сигнал представляет собой мультиплет вследствие взаимодействия с соседними неэквивалентными протонами.) При комнатной температуре наблюдаемый химический сдвиг является средневзвешенным из химических сдвигов C1—H в индивидуальных конформерах.

$$\delta_{1-H}^{\text{набл}} = n_a \delta^a_{C1-H_a} + n_e \delta^e_{C1-H_e}$$

Мольные доли аксиальной и экваториальной форм можно было бы рассчитать, если были бы известны $\delta^a_{C1-H_a}$ и $\delta^e_{C1-H_e}$. Последние можно получить, используя модельные соединения с фиксированными конформациями. В такого рода исследованиях удобными моделями являются 1-замещенные производные 4-*трет*-бутилциклогексана. *трет*-Бутильная группа обычно занимает экваториальное положение, и ориентация протона C1 — H (экваториальная или аксиальная) определяется только природой (конфигурацией) изучаемого изомера (*цис* или *транс*). *цис*-Изомер соединения позволяет найти химический сдвиг C1 — H_e, а *транс*-изомер — химический сдвиг C1 — H_a. (Нужно также помнить, что сумма мольных долей всех форм должна быть равна единице, т. е. $n_a + n_e = 1$.)

ХИМИЧЕСКИЙ ОБМЕН. Протоны, связанные с углеродом, ведут себя иначе, чем протоны, связанные с гетероатомами (например, кислородом). Важнейшие различия между ними заключаются в том, что протоны, связанные с гетероатомами, а) обмениваются между собой и б) подвержены эффектам, возникающим при образовании водородной связи. Остальную часть раздела мы посвятим этим вопросам, обратив особое внимание на обменные процессы.

Сигнал гидроксильной группы спиртов очень чувствителен к растворителю, концентрации и температуре. Например, сигнал протона OH-группы этанола смещается в слабое поле на 1,5 м. д. при понижении температуры от +75 до —115 °C. Это смещение обусловлено бóльшим влиянием водородной связи при пониженных температурах.

Когда небольшое количество D_2O добавляют к раствору спирта, сигнал спиртового гидроксила исчезает из-за замещения протонов дейтеронами. Таким способом удобно определять, какой сигнал в первоначальном спектре

принадлежал ROH. Чтобы вызвать полное исчезновение сигнала ROH, нужно, конечно, добавить избыток D_2O. (В зависимости от экспериментальных условий можно ожидать появления сигнала HOD.) Изображенный ниже обменный процесс катализируется кислотами и основаниями (см. стр. 425 т. 1).

$$ROH + DOD \rightleftharpoons ROD + HOD$$
$$2HOD \rightleftharpoons HOH + DOD$$

Как выглядит спектр смеси двух соединений, каждое из которых содержит гидроксильную группу? Чтобы ответить на этот вопрос, рассмотрим спектр смеси фенола C_6H_5OH и метанола. В спектре раствора фенола в дейтерохлороформе сигнал OH проявляется при ~5,8δ. В спектре метанола в том же растворителе сигнал OH наблюдается при ~3,0δ. В спектре раствора приблизительно эквимолярных количеств этих двух спиртов в дейтерохлороформе наблюдается новый сигнал (OH) при 4,5δ, а сигналы при 3,0 и 5,8δ отсутствуют. Таким образом, в спектре этой смеси наблюдается единственный сигнал гидроксильной группы, поскольку гидроксильные протоны фенола и метанола обмениваются так быстро, что спектрометр «видит» только один «сорт» протонов, а именно тот, который соответствует усредненному окружению. Когда два ядра обмениваются окружениями с такой высокой скоростью, что наблюдается только один усредненный сигнал, величина химического сдвига этого сигнала а) связана с относительными концентрациями двух растворенных веществ и б) является промежуточной между химическими сдвигами соответствующих сигналов в растворах индивидуальных соединений. (Обратите внимание на обсуждение, приведенное на стр. 425 т. 1, если вы еще не сделали этого.)

Как указано на этой странице, быстрый протонный обмен в спиртах не позволяет наблюдать спин-спиновое взаимодействие вицинальных протонов фрагмента H — C—O—H спиртов.

Карбоновые кислоты RCO_2H, как и спирты, также подвержены быстрому обмену с D_2O. Особенностью сигнала CO_2H карбоновых кислот, растворенных в неполярных растворителях (например, четыреххлористом углероде), является относительная нечувствительность к разбавлению, так как при умеренных концентрациях карбоновые кислоты существуют в виде димеров, удерживаемых вместе водородными связями, и разбавление не снижает степени димеризации.

$$2RCO_2H \rightleftharpoons R{-}C\begin{smallmatrix}\nearrow O \ldots H{-}O \searrow \\ \searrow O{-}H \ldots O \nearrow\end{smallmatrix}C{-}R$$

В алифатических аминах, алкил-NH_2 и (алкил)$_2$NH, происходит быстрый обмен протона NH, и поэтому спин-спиновое расщепление H—C—N—H не наблюдается (за исключением редких случаев). Поэтому для таких соединений характерен острый синглет NH-протона. В некоторых аминах скорость обмена промежуточная, что приводит к уширению сигнала NH, как, например, в спектре N-метил-*п*-нитроанилина *п*-$O_2NC_6H_4NHCH_3$. В этих случаях соседний CH-сигнал (в нашем конкретном примере — сигнал группы CH_3) не расщеплен.

Вероятно, наиболее интересны те случаи, когда NH-протоны испытывают медленный химический обмен. В таких системах (которые включают амиды и пирролы) спин-спиновое взаимодействие между NH и CH во фрагменте H—C—N—H *можно наблюдать на сигнале* CH. Однако в этих случаях не обнаруживается та четкая мультиплетная структура сигнала протона NH, которую можно было бы ожидать, принимая во внимание расщепление CH-сигнала. Вместо этого появляется уширенный сигнал NH. Причина уширения сигнала сложна, и мы на этом не будем останавливаться.

29.8. ИНТЕРПРЕТИРОВАННЫЕ СПЕКТРЫ ЯМР

Предлагаемые ниже объяснения имеют целью а) дать дополнительные сведения об интерпретации спектров ЯМР-^{1}Н и б) объединить разные аспекты этой главы, сфокусировав их на интерпретации спектров.

ИЗОБУТАНОЛ (РИС. 29-21)

1. Сигнал метильных протонов изопропильной группы расщеплен в дублет метиновым атомом водорода.

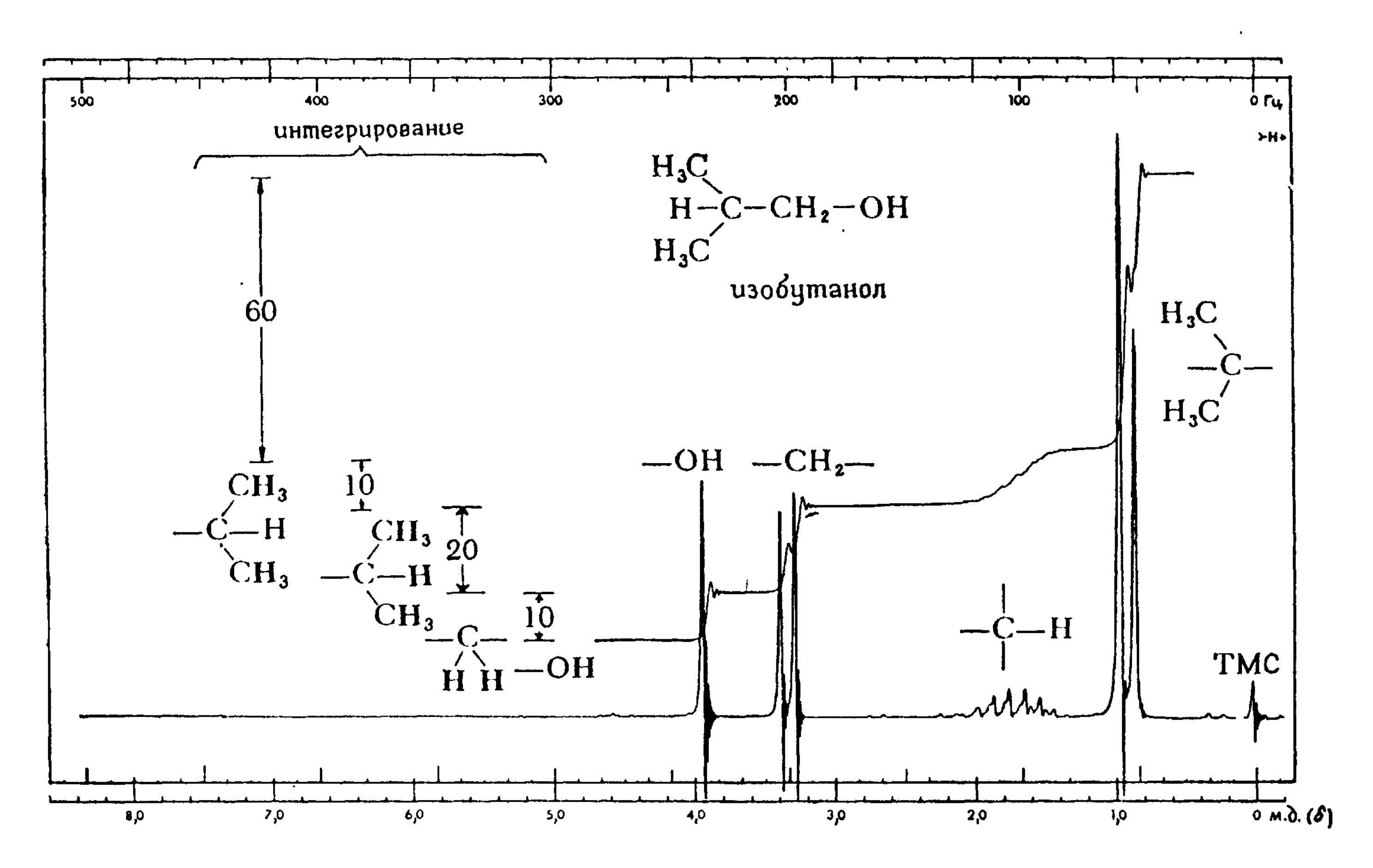


Рис. 29-21. Спектр ЯМР-^{1}Н изобутанола.

2. Метиленовый сигнал также представляет собой дублет, но его легко отличить от предыдущего на основании относительных интенсивностей (2Н, а не 6Н) и химических сдвигов.

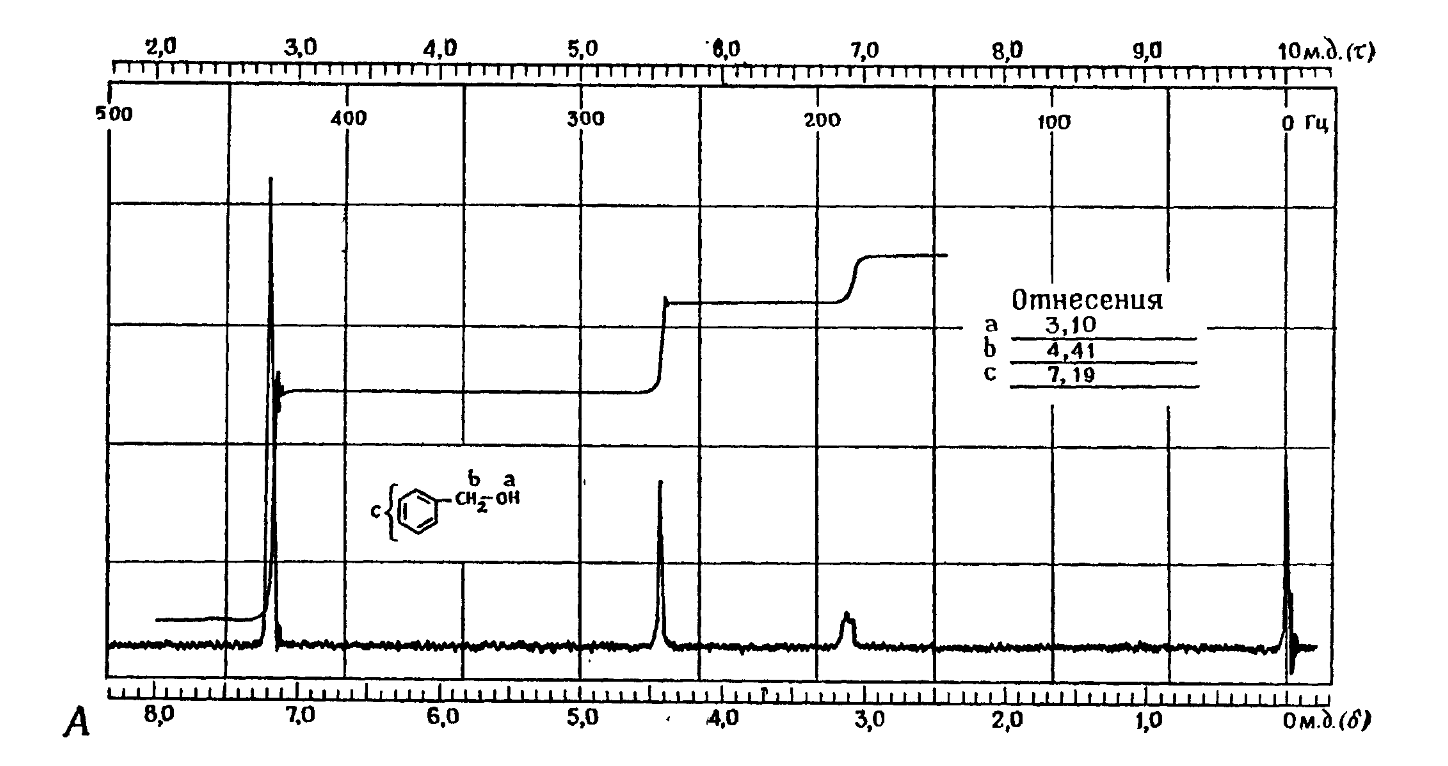
3. Метиновый сигнал сложнее, чем на рис. 29-15, вследствие дополнительного расщепления метиленовой группой.

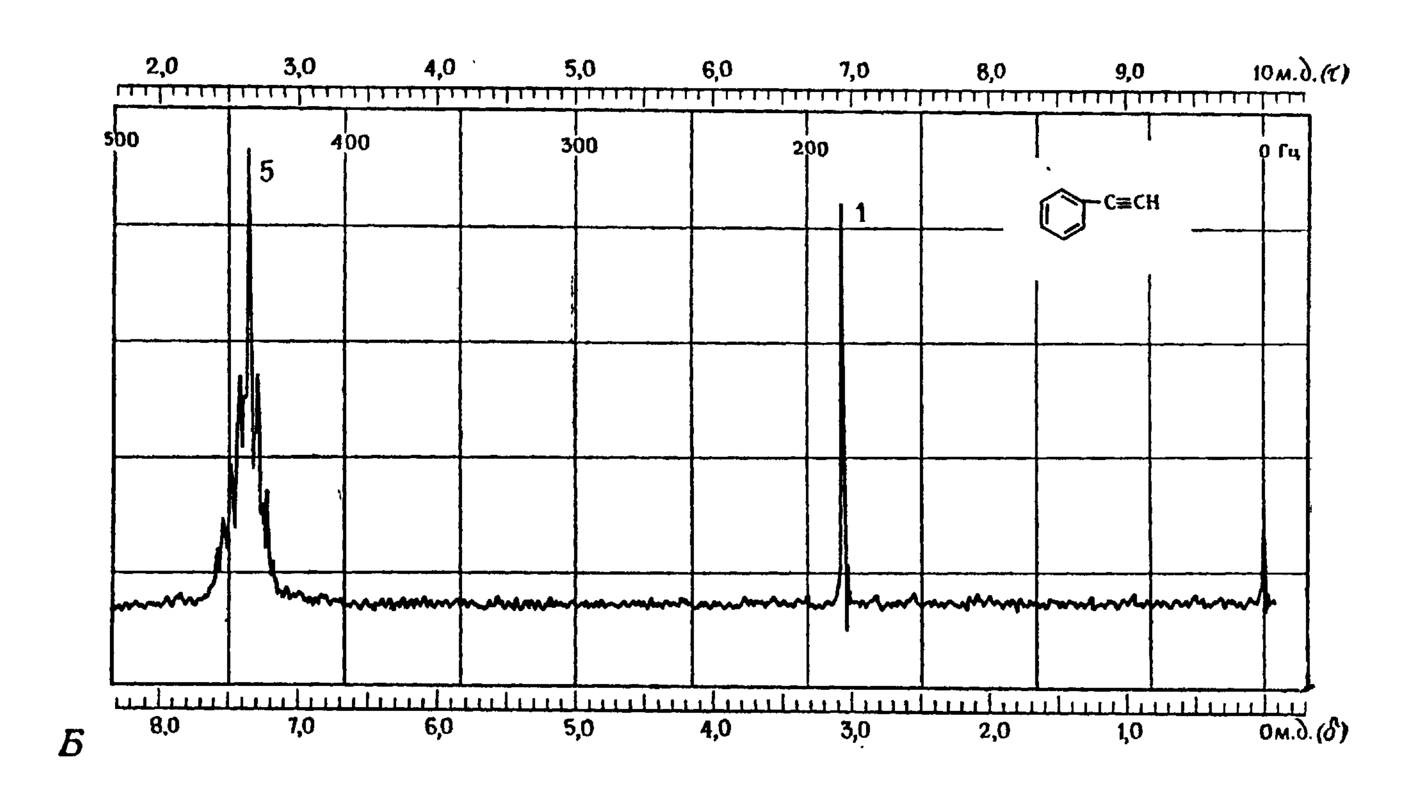
4. Сигнал протона O—H представляет собой синглет, не расщепленный метиленовыми протонами. Такой вид сигнала гидроксила типичен для растворов спиртов в $CDCl_3$, если растворитель не является *исключительно* чистым.

5. Относительные интенсивности различных сигналов показаны ступенчатой интегральной кривой, и в этом случае их находят делением каждого числа, получаемого при интегрировании сигнала, на 10, наименьшую интегральную интенсивность в спектре. *Хотя результаты интегрирования сигналов поступают от спектрометра в виде именно такой ступенчатой кривой, мы будем представлять интегральные интенсивности целыми числами, помещая их над соответствующими сигналами.*

БЕНЗИЛОВЫЙ СПИРТ, ФЕНИЛАЦЕТИЛЕН И АНИЗОЛ (РИС. 29-22)

1. Сигналы протонов фенильной группы во всех трех соединениях наблюдаются примерно в том же самом месте (около 7,2δ), однако их общий вид сильно меняется. В общем, чем более электроотрицателен атом, связанный





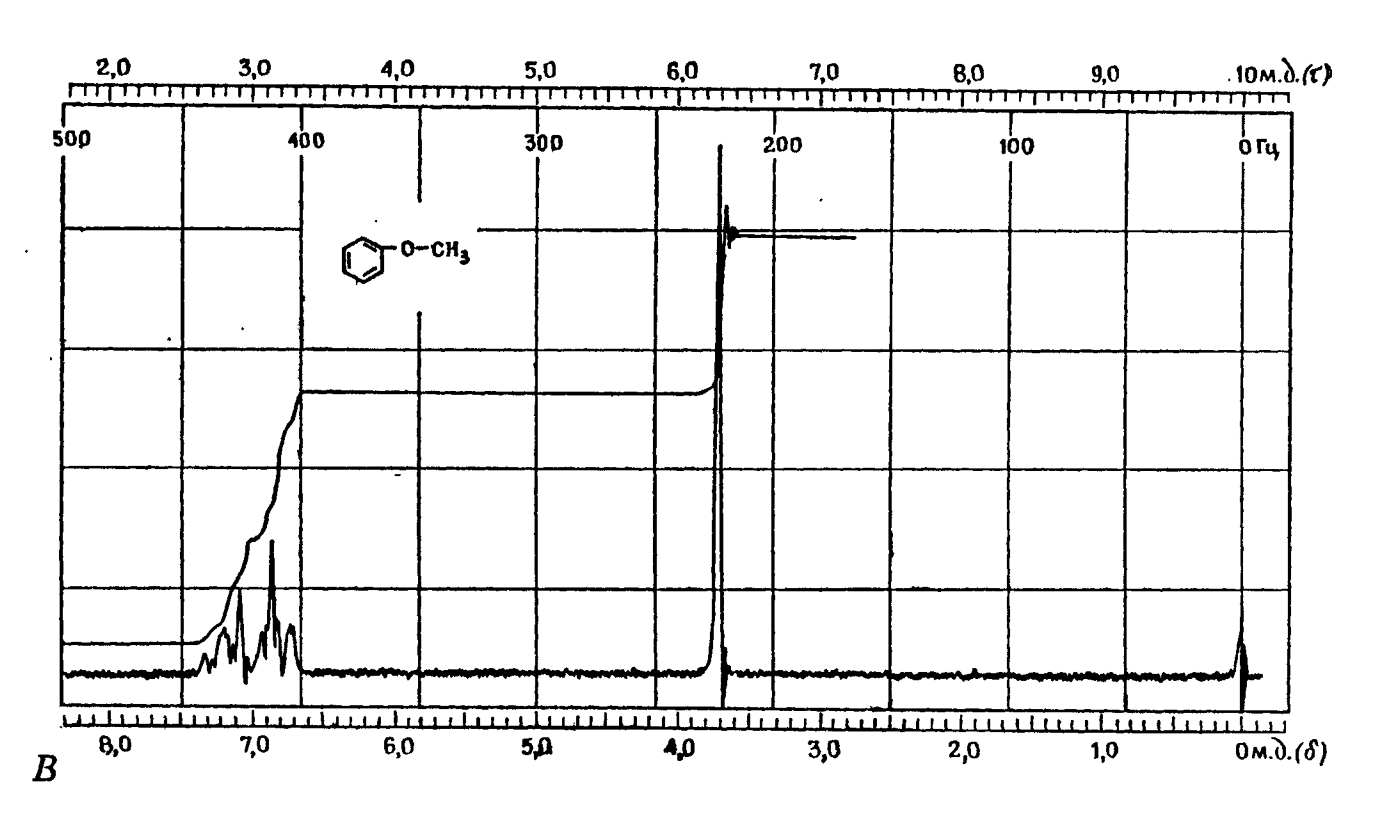


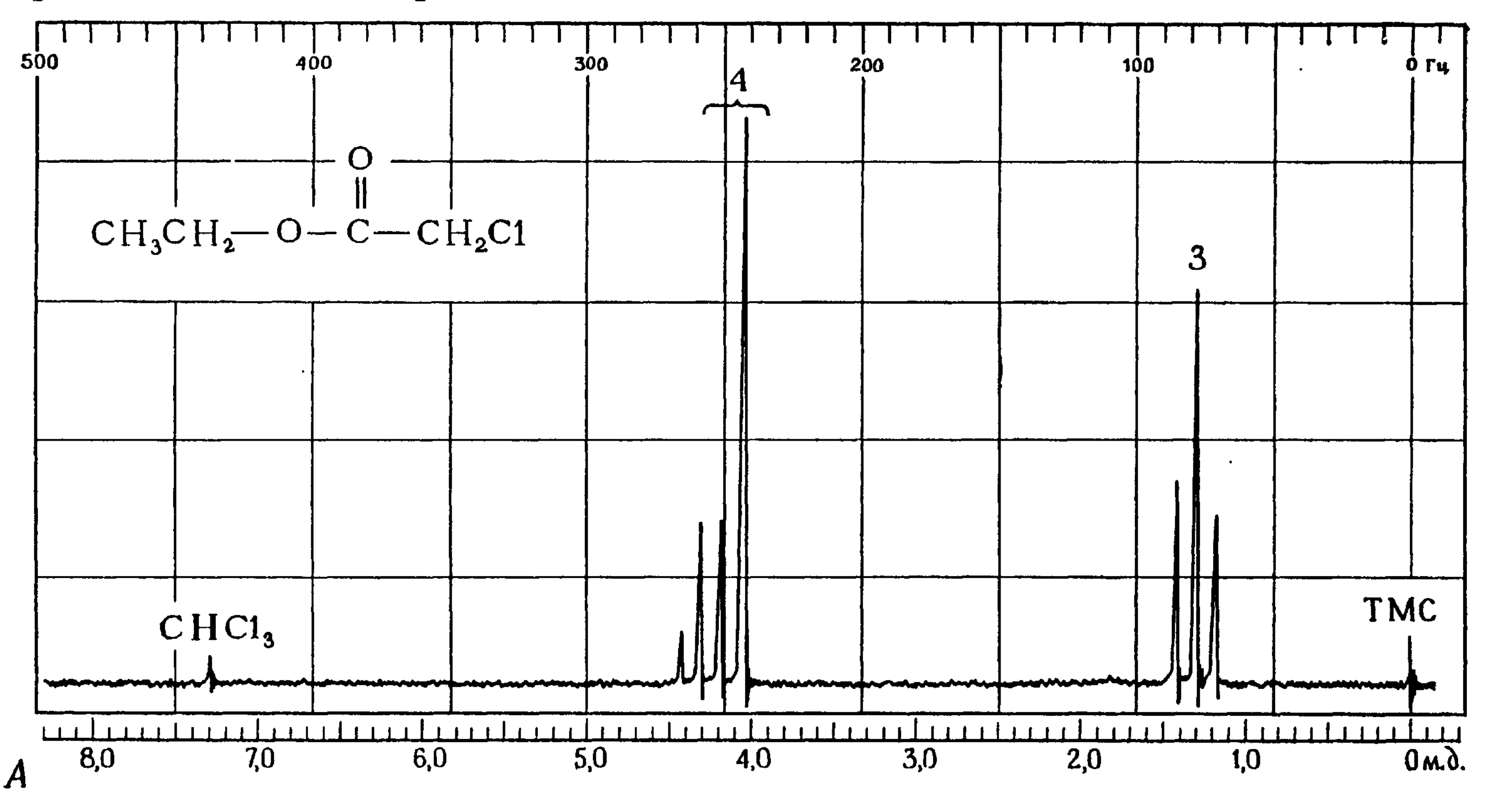
Рис. 29-22. Спектры ЯМР-^{1}H бензилового спирта (*А*), фенилацетилена (*Б*) и анизола (*В*)
© Sadtler Research Laboratories, Inc., 1976.

с фенильной группой, тем сложнее спектр протонов этой группы *. Электроотрицательность падает в ряду $O > C_{sp} > C_{sp^3}$.

2. Сигналы протонов групп OH и CH_2 не расщеплены (что типично для спиртов в большинстве растворителей). Заметьте, что из-за различий в pH, температуре и концентрации химические сдвиги сигналов O—H бензилового спирта и изобутанола (рис. 29-21) отличаются примерно на 1 м. д.

ЭТИЛХЛОРАЦЕТАТ И ЭТИЛДИХЛОРАЦЕТАТ (РИС. 29-23)

1. Общее для обоих спектров — это то, что триплет, отвечающий метильным протонам этильной группы, находится в сильном поле. Однако совместное



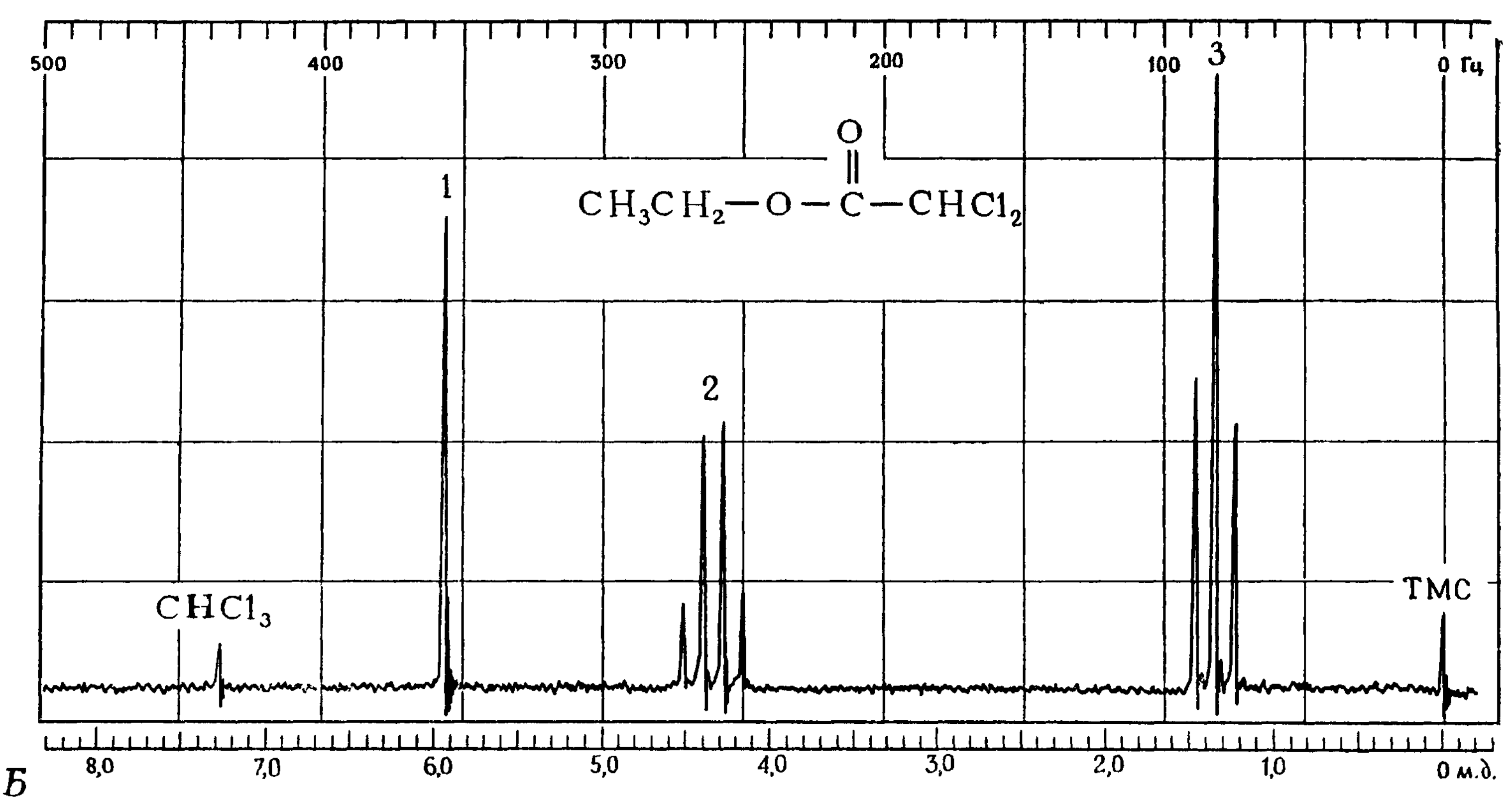


Рис. 29-23. Спектр ЯМР-^1H этилхлорацетата (*А*) и этилдихлорацетата (*Б*).

В спектре этилхлорацетата синглет метиленовых протонов группы —C(O)—CH_2Cl накладывается на самую сильнопольную линию квартета метиленовых протонов группы CH_3—CH_2—O—. Замещение метиленового водорода вторым атомом хлора понижает электронную плотность вокруг оставшегося (оказавшегося метиновым) атома водорода и смещает его сигнал в слабое поле.

влияние анизотропии связи C=O и индукционного эффекта атома хлора в этилхлорацетате случайно вызвало наложение синглета метиленовых про-

* Это утверждение автора является недостаточно строгим как из-за некорректного использования термина «сложный спектр», так и из-за разнообразия эффектов, влияющих на химические сдвиги протонов в замещенных бензолах.— *Прим. перев.*

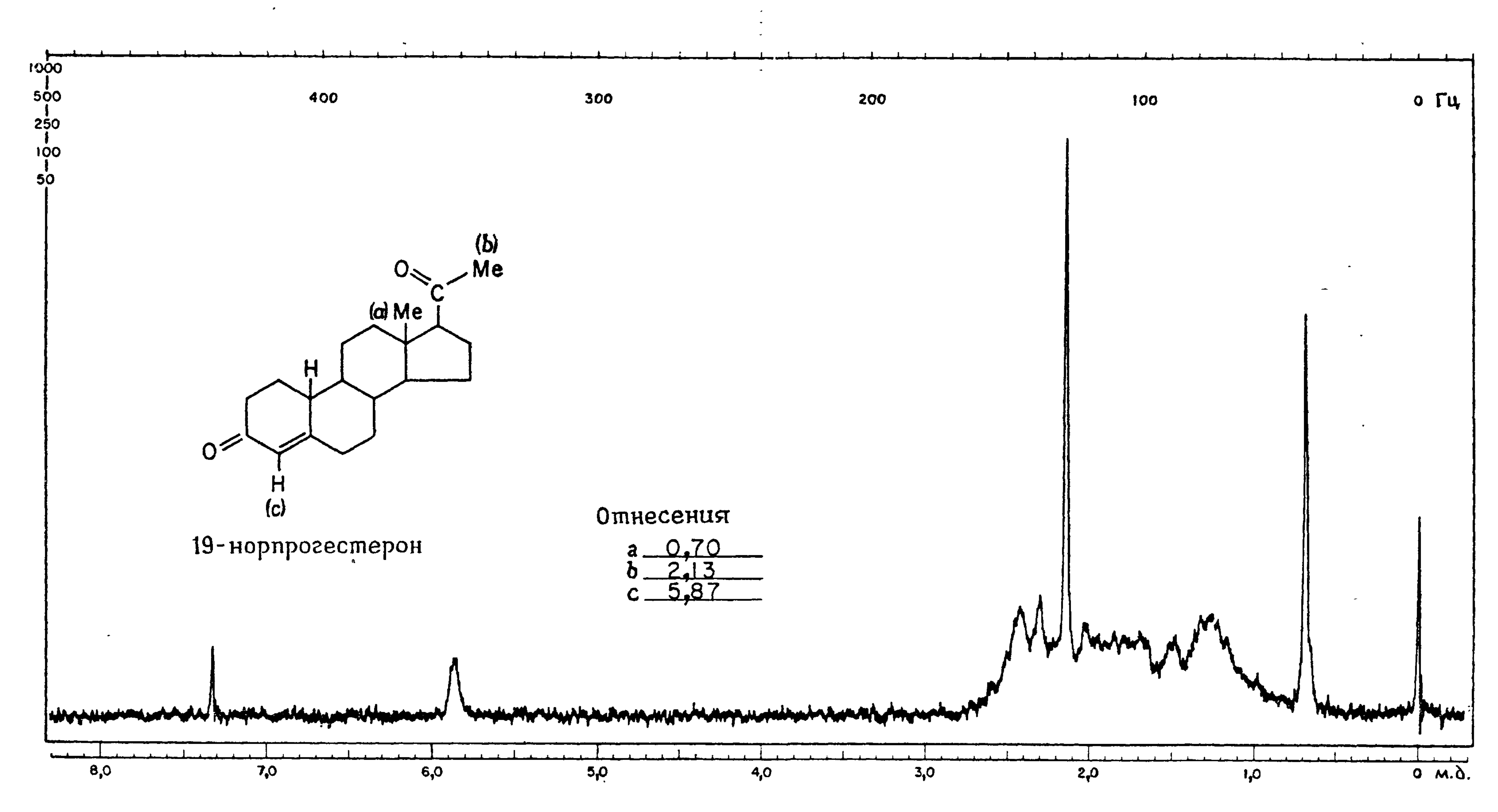


Рис. 29-24. Спектр ЯМР-^{1}H 19-норпрогестерона.

Множество протонов различного типа и сложный характер их расщепления позволяет надежно отнести только три сигнала. Два из них принадлежат метильным группам, а третий — винильному протону. Сигнал винильного протона уширен спин-спиновыми взаимодействиями с протонами, удаленными более чем на три связи. Величина этого дальнего взаимодействия возрастает из-за наличия двойной связи.

тонов группы CH_2Cl на самую сильнопольную линию квартета метиленовых протонов этильной группы. В этилдихлорацетате дополнительный индукционный эффект второго атома хлора сдвигает сигнал оставшегося протона (группы, превратившейся в метиновую) достаточно далеко в слабое поле, что позволяет видеть обычные сигналы этильной группы.

2. В каждом спектре обнаруживается слабый сигнал $CHCl_3$, свидетельствующий о том, что спектры были сняты в $CDCl_3$ с изотопной чистотой менее 100%.

19-НОРПРОГЕСТЕРОН (РИС. 29-24)

1. В этом чрезвычайно сложном спектре все же можно увидеть три идентифицируемых сигнала. Два метильных сигнала проявляются в виде синглетов (взаимодействия отсутствуют!). Один из них, более слабопольный (2,13δ), должен быть отнесен к карбонильной группе.

2. Широкий сигнал при 5,87δ должен быть отнесен к винильному протону, дополнительно дезэкранированному карбонильной группой.

3. Остальную часть спектра нельзя проанализировать.

ВАЛИН (РИС. 29-25)

α-Аминокислоты [соединения, содержащие группу $>C(NH_2)COOH$], как правило, гораздо лучше растворимы в воде, чем в обычных органических растворителях. Поэтому два следующих спектра были записаны для растворов в D_2O сразу после их приготовления. Первый спектр получен для слабокислого раствора, а второй — для слабощелочного. Поскольку ТМС нерастворим в воде, в качестве стандарта был использован 2,2-диметил-2-силилпентан-5-сульфонат натрия $(CH_3)_3SiCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ (ДСС). (Самый сильнопольный сигнал ДСС очень близок к сигналу ТМС.)

ЩЕЛОЧНОЙ РАСТВОР. В щелочных растворах валин существует в виде соли карбоновой кислоты $(CH_3)_2CH{-}CH(NH_2)CO_2^{\ominus}M^{\oplus}$.

1. Метильные группы анизохронны (находятся по соседству с хиральным центром). Каждая из них расщеплена в дублет метиновым водородом изопропильной группы, что приводит к паре дублетов при 0,9δ.

2. Сигнал метинового водорода изопропильной группы расщеплен вследствие спин-спинового взаимодействия с протонами метильных групп. Вследствие близких значений констант спин-спинового взаимодействия метинового протона с протонами каждой из двух метильных групп метиновый сигнал проявляется в виде основного гептета (два внешних сигнала гептета «теряются в шумах»). Каждая из компонент этого основного гептета дополнительно расщеплена вследствие взаимодействия с протоном при α-углеродном атоме [$HC(NH_2)COOH$].

3. Сигнал C_α—**H** расщеплен в дублет вследствие спин-спинового взаимодействия с метиновым атомом водорода изопропильной группы.

4. Сигнал протонов аминогруппы ($-NH_2$) (4,8δ) * не расщеплен. (В аминах, как и в спиртах, часто не проявляется вицинальное взаимодействие, характерное для протонов системы H—C—C—H.)

КИСЛЫЙ РАСТВОР. В кислом растворе валин существует в виде аммониевой соли $(CH_3)_2CH{-}CH(CO_2H)\overset{\oplus}{N}H_3X^{\ominus}$.

1. В изопропильной части спектра обнаруживается едва заметная неэквивалентность метильных групп (обратите внимание на плечо со стороны сильного поля на каждой компоненте сигнала, *представляющегося* дублетом).

---

* Это отнесение ошибочно. Сигнал при 4,8 δ представляет собой усредненный сигнал всех обменивающихся протонов при гетероатомах в соединении и в растворителе. Поскольку мольная доля растворителя гораздо выше мольной доли растворенного вещества, этот сигнал скорее соответствует протону HOD растворителя.— *Прим. перев.*

2. По сравнению со спектром щелочного раствора сигнал протона C_α—H сдвинут в слабое поле вследствие индукционного эффекта группы —$\overset{\oplus}{N}H_3$, оттягивающей электроны.

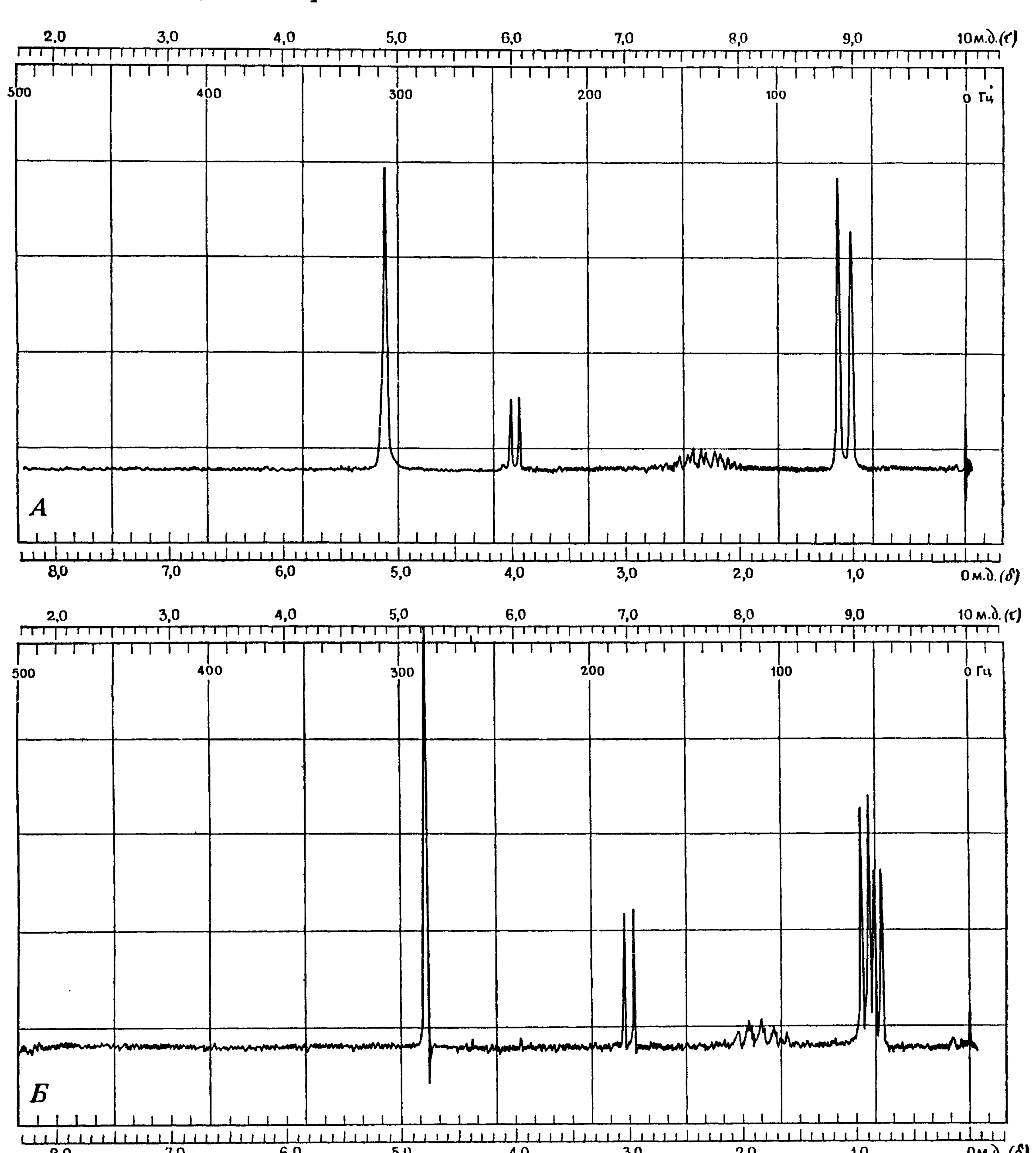


Рис. 29-25. Спектр ЯМР-^{1}H валина в кислой (*А*) и щелочной (*Б*) средах.

Растворитель D_2O, стандарт ДСС (2,2-диметил-2-силилпентан-5-сульфонат натрия). (С разрешения Texas Christian University; из книги *Smith W. B.*, *Ihrig A. M.*, The NMR Spectra of Eighteen Essential Amino Acids.)

3. Сигнал группы $\overset{\oplus}{N}H_3^*$ менее дезэкранирован, чем можно было бы ожидать, исходя из простого рассмотрения индукционного эффекта положи-

* Очевидно, имеется в виду сигнал при 5,05 δ. См. предыдущую сноску.— *Прим перев.*

тельно заряженного атома азота. *Простого* объяснения столь незначительного дезэкранирования не существует *.

ВАНИЛИН (РИС. 29-26)

Запахом ванилина в наибольшей степени обусловлен аромат экстракта ванили. Спектр ЯМР-^{1}H ванилина имеет следующие особенности:

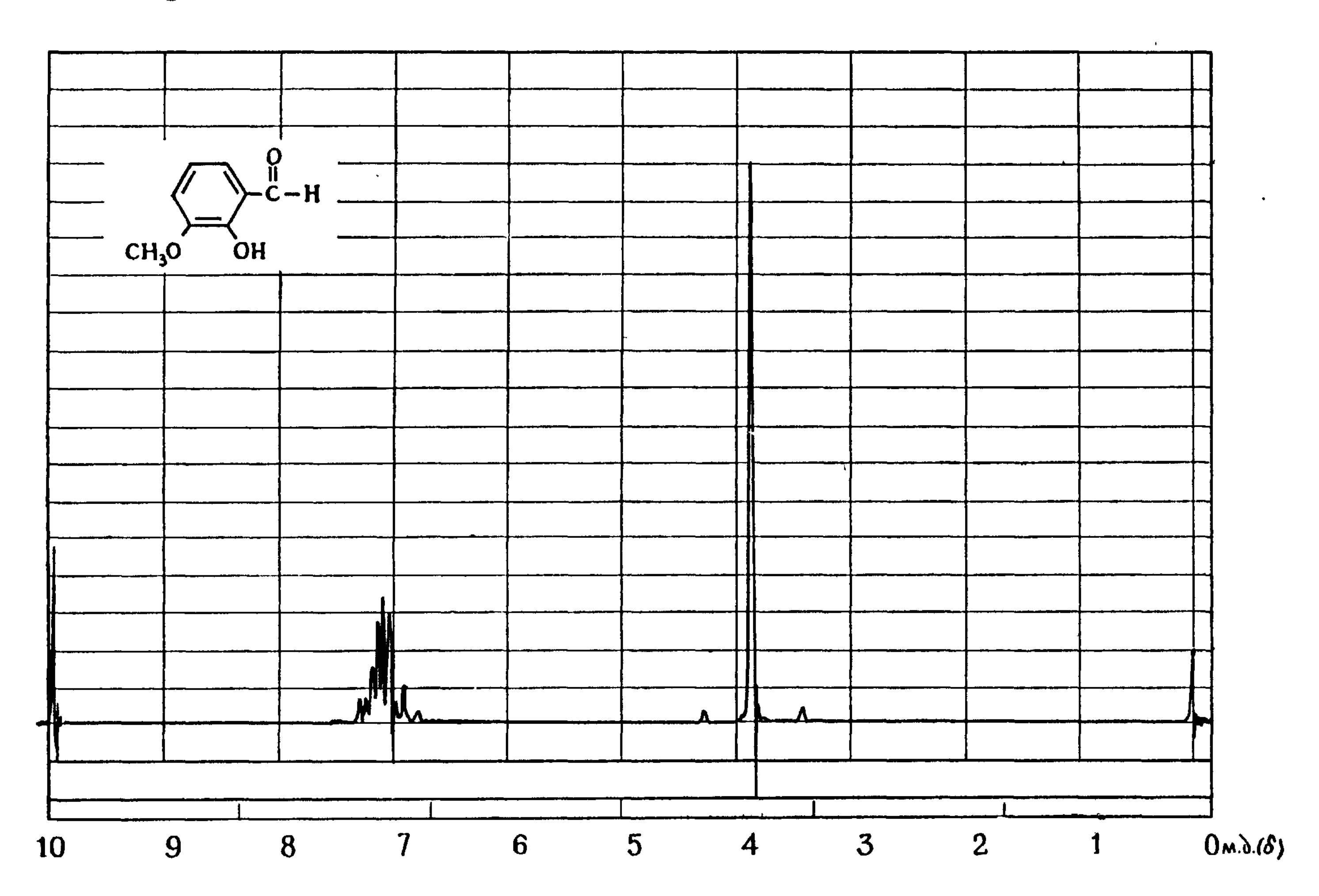


Рис. 29-26. Спектр ЯМР-^{1}H *о*-ванилина (3-метоксисалицилового альдегида $CH_3OC_6H_3$-2-(OH)CHO, мол. масса 152,15, т. пл. 40—42 °С, т. кип. 265—266 °С).

1. Метильная группа проявляется в виде синглета при 3,9δ. Сдвиг этого сигнала в слабое поле объясняется тем, что метильная группа связана с электроотрицательным атомом кислорода.

2. Сигнал альдегидного протона (—CHO) наблюдается при 9,9δ. Эта величина химического сдвига типична для альдегидных протонов.

3. Сигналы в ароматической области (при ~7δ) отвечают четырем протонам (найдено интегрированием этих сигналов). Поскольку в молекуле только три ароматических протона, четвертым протоном должен быть гидроксильный. И действительно, сигнал OH представляет собой широкий синглет при 7,0δ.

ЦИКЛОГЕКСАН-d_{11} (РИС. 29-27)

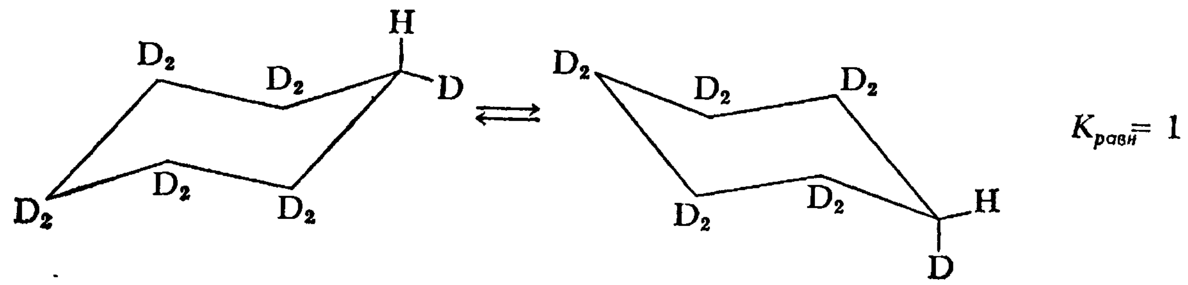
Ряд спектров, изображенных на рис. 29-27, немного необычен для настоящего раздела. Действительно, вместо одного сложного спектра мы видим несколько простых. Значение этих спектров в том, что они иллюстрируют, как может меняться вид спектра соединения при изменении температуры.

1. При комнатной температуре в циклогексане-d_{11} происходит быстрая инверсия цикла. В спектре ЯМР-^{1}H наблюдается синглет, положение кото-

* Объяснение этому очень простое — ошибочное отнесение сигнала (см. две предыдущие сноски).— *Прим. перев.*

рого отвечает среднему значению химических сдвигов аксиального и экваториального протонов.

2. С понижением температуры этот синглет уширяется.



3. При —60 °С сигнал максимально уширен. Температура, отвечающая этому состоянию, называется «температурой коалесценции» (или «точкой коалесценции»).

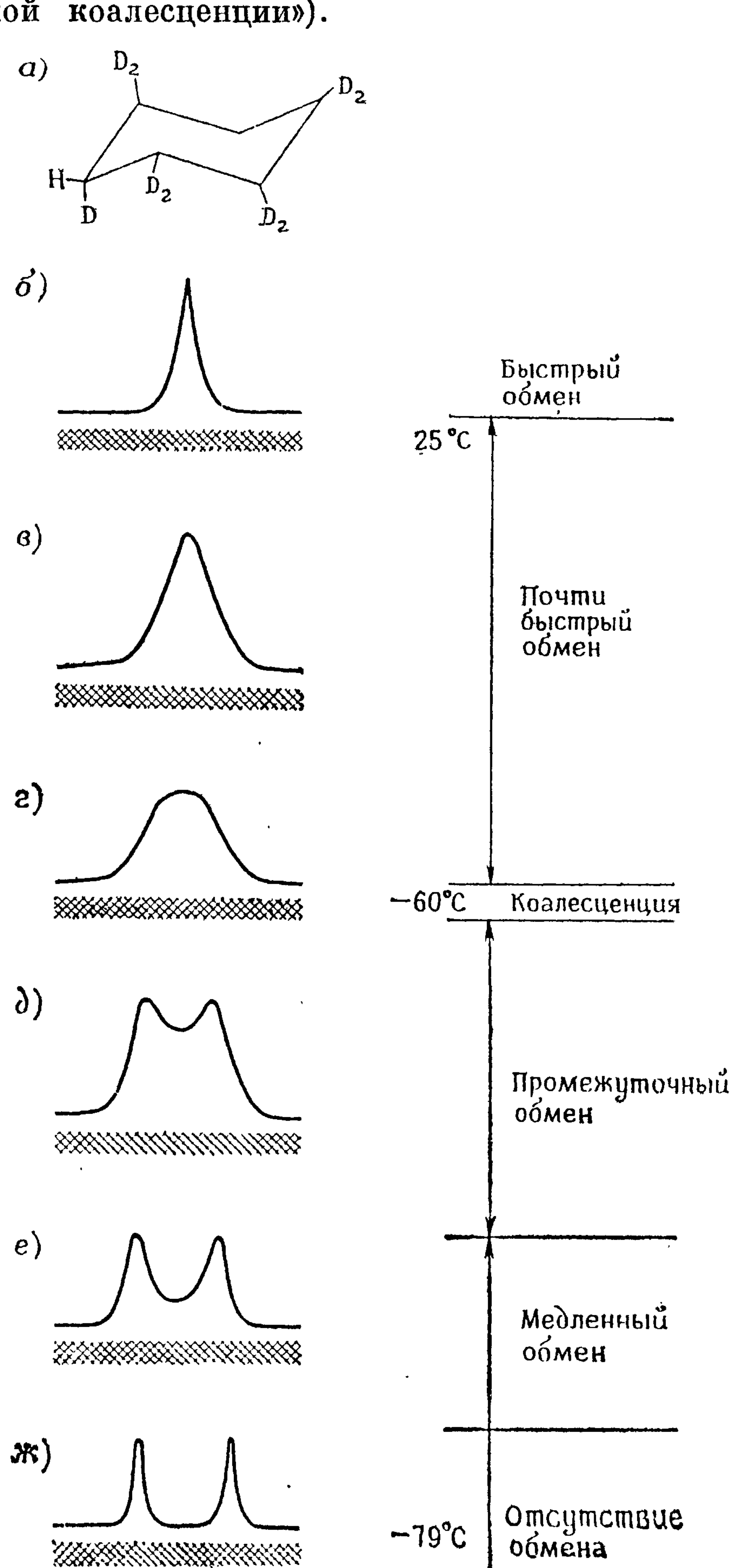


Рис. 29-27. Циклогексан-d_{11} (*а*) и температурная зависимость его спектра ЯМР-^{2}Н (*б—ж*).

Из книги *Drago R. S.*, Physical Methods in Chemistry, copyright ©, 1977, W. B. Saunders Co, Philadelphia. (Есть перевод этой книги: *Драго Р.* Физические методы в химии.— М.: Мир, 1981.)

4. При —79 °С обменный процесс замедляется настолько, что *в рамках данного эксперимента ЯМР* можно говорить об отсутствии обмена.

Детальный анализ подобных спектров позволяет исследовать кинетику обменных процессов.

СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР УГЛЕРОДА-13 (ЯМР-^{13}С)

Применение спектроскопии ЯМР-^{13}С в органической химии началось сравнительно недавно. Это объясняется относительно низким естественным содержанием изотопа ^{13}С (1,1% общего содержания углерода) и очень высокими требованиями к аппаратуре, поскольку наблюдать ядра ^{13}С почти в 6000 раз труднее, чем протоны.

Спектры ЯМР-^{1}Н служат источником информации о трех типах параметров (химических сдвигах, константах спин-спинового взаимодействия и интегральных интенсивностях), тогда как в спектрах ЯМР-^{13}С обычно имеют значение только два из них (химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия). При обычных условиях съемки спектров ЯМР-^{13}С площади сигналов не обязательно пропорциональны числу идентичных ядер ^{13}С.

Химические сдвиги углерода-13 в слабое поле относительно сигнала углерода метильных групп тетраметилсилана выражают в миллионных долях (м. д.). Таким образом, в спектрах ЯМР-^{1}Н и ЯМР-^{13}С стандарт и принцип построения шкалы химических сдвигов одинаковы. Однако диапазон химических сдвигов ^{13}С гораздо шире диапазона химических сдвигов ^{1}Н. Так, химические сдвиги в спектрах ЯМР-^{1}Н в слабое поле относительно ТМС обычно не превосходят 20 м. д.; в спектрах же ЯМР-^{13}С сигналы атомов углерода некоторых групп сдвинуты более чем на 200 м. д. относительно ТМС *. Вследствие такого широкого диапазона химических сдвигов вероятность совпадения сигналов двух ядер ^{13}С весьма незначительна, если только эти два ядра не эквивалентны (не гомотопны) или не энантиотопны. Например, в спектре ЯМР-^{13}С октанола-1 (рис. 29-28) каждый индивидуальный атом углерода проявляется отдельным сигналом.

Величины химических сдвигов ^{13}С зависят от многих факторов, в том числе от гибридизации углерода и индукционных стерических и анизотропных эффектов. На рис. 29-29 представлена корреляционная диаграмма диапазонов химических сдвигов различных типов углеродных атомов.

Не вдаваясь в детали, отметим некоторые факты, относящиеся к химическим сдвигам углеродных ядер:

1. Сигналы алкановых углеродов наблюдаются в области от ~0 до ~55 м. д.

2. Алкилирование обычно смещает сигнал углерода в слабое поле. Это справедливо как для sp^3-гибридизованного углерода (в алканах), так и для sp^2-гибридизованного углерода в (алкенах).

3. Углероды как бензольных колец, так и алкенов поглощают в одной и той же области. По этой причине спектры ЯМР-^{1}Н более полезны при отнесении структур двух указанных типов.

4. Сигналы углеродов карбонильных групп наблюдаются в очень слабом поле.

В спектре ЯМР-^{13}С, изображенном на рис. 29-29, сигналы углерода-13 представляют собой узкие синглеты. Это может показаться странным, поскольку следовало бы ожидать, что протоны, связанные с углеродами, вызовут расщепление сигналов углерода в мультиплеты. Действительно, спин-спиновое взаимодействие с протонами вызывает расщепление сигналов угле-

---

* Известные химические сдвиги углерода-13 в диамагнитных соединениях перекрывают диапазон от —292 δ (292 м. д. в сильное поле относительно ТМС) в CI_4 до 330 δ (330 м. д. в слабое поле относительно ТМС) в карбокатионах.— *Прим. перев.*

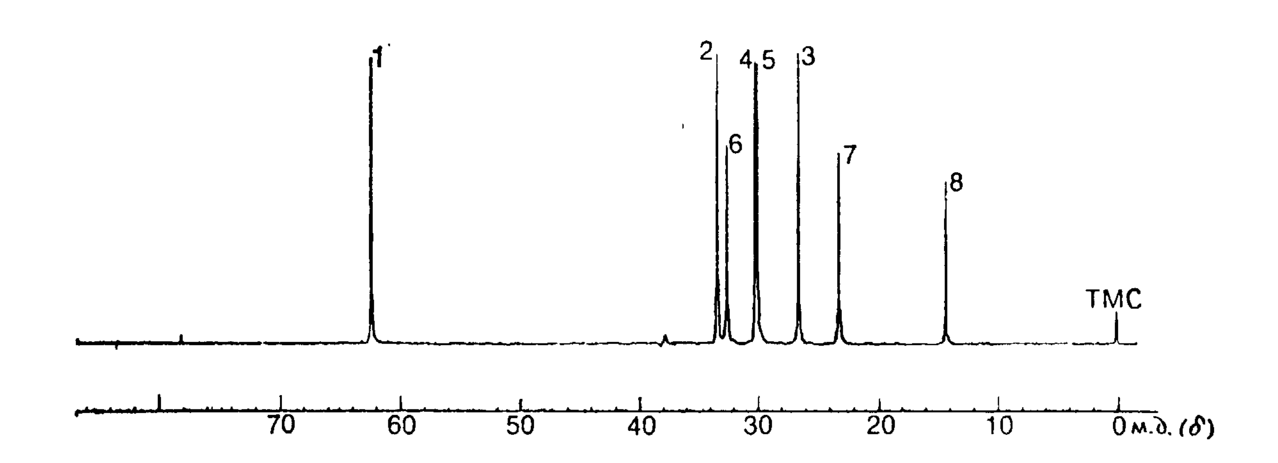


Рис. 29-28. Спектр ЯМР-^{13}C октанола-1.

Цифрами обозначены различные углеродные атомы. (Из книги *Moore J. A., Dalrymple D. L.*, Experimental Methods in Organic Chemistry, copyright © 1976, W.B. Saunders Co., Philadelphia.)

Насыщенные соединения

первичные (RCH$_3$)

вторичные (R$_2$CH$_2$)

третичные (R$_3$CH)

четвертичные (R$_4$C)

Олефины

R$_2$C=CH$_2$

RCH=CH$_2$

RCH=CHR

CH$_2$=CHR

CH$_2$=CR$_2$

(>C=C=C<) *Аллены* (>C=C=C<)

Ацетилены (–C≡C–)

„Бензеноиды"

Карбонильные соединения (X–C(=O)–Y)

Амиды и имиды

Сложные эфиры и ангидриды

Кислоты

Кетоны

Альдегиды

Нитрилы (R–C≡N)

Азометины (R$_2$C=NR)

200 150 100 50 м.д. (δ) 0

Рис. 29-29. Корреляционная диаграмма химических сдвигов ^{13}C (в м. д. от ТМС).

Заштрихованы те области, которые соответствуют химическим сдвигам ^{13}C в насыщенных или ненасыщенных соединениях углерода и в производных бензола, соединенных с полярным заместителем (заместителями). (Из книги *Moore J. A., Dalrymple D. L.*, Experimental Methods in Organic Chemistry, copyright © 1976, W. B. Saunders Co., Philadelphia.)

родов. Например, сигнал карбонильного углерода ацетона представляет собой септет вследствие спин-спинового взаимодействия с шестью метильными протонами. Однако, поскольку подобное расщепление сигналов может усложнить интерпретацию спектра ЯМР-^{13}C (а также и по другим причинам), съемку спектра углерода-13 обычно проводят в условиях подавления спин-спинового взаимодействия углерода с протонами («развязки от протонов»)

Что же касается расщепления сигналов ^{13}C вследствие взаимодействия между соседними ядрами ^{13}C, то обычно с этим явлением не приходится встречаться. Естественное содержание изотопа ^{13}C так низко, что вероятность расположения двух ядер ^{13}C в молекуле по соседству очень мала.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Анизотропный эффект [эффект анизотропии (диа)магнитной восприимчивости]. Циркуляция электронов индуцирует магнитное поле, которое в данной точке может складываться с приложенным магнитным полем H_0 или вычитаться из него. Если эффект (величина и направление) индуцированного поля на данный протон является функцией ориентации этого протона относительно индуцированного поля, то он рассматривается как анизотропный. Вообще, термин «анизотропный» означает «пространственно-несимметричный» или «неодинаковый по направлению». Можно ожидать, что анизотропный эффект будет зависеть от конформации, и действительно, конформационный анализ, проводимый методом ЯМР, часто основан на наличии в молекуле анизотропных индуцированных магнитных полей.

Анизохронные ядра. Магнитно-неэквивалентные в смысле химического сдвига. Протоны, химические сдвиги которых неодинаковы. Диастереотопные протоны анизохронны.

Гомотопные группы. См. Эквивалентные группы.

Двойной резонанс. Методика спектроскопии ЯМР, используемая для упрощения спин-спинового расщепления (т. е. понижения мультиплетности, обусловленной спин-спиновым взаимодействием). Она осуществляется путем облучения образца (радио) частотой, соответствующей резонансной частоте одного из ядер, вовлеченных в спин-спиновое взаимодействие *в условиях обычного эксперимента ЯМР*. Результат этого двоякий: 1) исчезновение сигнала протона, облучаемого «дополнительной» радиочастотой, и 2) упрощение резонансных сигналов протонов, взаимодействующих с облучаемым.

Декаплирование (спин-декаплирование, развязка спин-спинового взаимодействия). Подавление эффектов спин-спиновых взаимодействий и как результат этого понижение мультиплетности сигналов в спектрах ЯМР. Декаплирование может быть выполнено несколькими способами, включая двойной резонанс и обмен *. Эффект замещения на дейтерий аналогичен спин-декаплированию.

Изохронные ядра. Ядра с одинаковым химическим сдвигом. Идентичные или энантиотопные протоны изохронны в ахиральных растворителях.

Индуцированное магнитное поле. Магнитное поле, возникающее при движении электронов молекулы как реакция на приложенное магнитное поле H_0.

Интегральная интенсивность. *Площадь* отдельного сигнала в спектре ЯМР. Интегральная интенсивность сигнала непосредственно связана с числом протонов, отвечающих данному сигналу. Эта величина только косвенно связана с амплитудой (высотой) данного сигнала. *Высоту сигнала никогда нельзя рассматривать как меру числа протонов, отвечающих данному сигналу.*

---

* В нашей литературе под термином «декаплирование» обычно подразумевается использование методики двойного резонанса.— *Прим. перев.*

37—01001

Как показано на рис. 29-21, спектрометр ЯМР записывает интегральную интенсивность в виде ступенчатой функции; химик определяет интегральную интенсивность, измеряя высоту соответствующей ступеньки. Однако высота данной ступеньки не дает *точного* числа протонов, отвечающих сигналу, а только пропорциональна этому числу. Сравнивая размеры ступенек, соответствующих различным сигналам в спектре, определяют *относительные* числа протонов, отвечающих этим сигналам. Например, если на интегральной кривой имеются две ступеньки с интенсивностями 2 и 3, это только означает, что протоны, отвечающие этим двум сигналам, присутствуют в *отношении* 2 : 3 соответственно. Но их может быть 6 одного типа и 9 — другого!

Константа спин-спинового взаимодействия. Мера степени спин-спинового взаимодействия (или расщепления) между ядрами. Если ядра разделены более чем тремя σ-связями, взаимодействие быстро уменьшается и константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) J приближается к нулю. Константа спин-спинового взаимодействия зависит от нескольких факторов, из которых важнейшие: а) число связей, разделяющих взаимодействующие ядра, и б) валентный (или двугранный угол), который образуют между собой эти связи. Если возможно свободное вращение вокруг связи, спектрометр фиксирует усредненное значение константы J.

Магнитная эквивалентность. Весьма расплывчатый термин, применяемый к ядрам, которые находятся в одинаковом магнитном окружении. Нужно помнить о двух компонентах магнитной эквивалентности: химическом сдвиге и константе спин-спинового взаимодействия.

Магнитно-эквивалентные в смысле спин-спинового взаимодействия. Два или более ядра, одинаково взаимодействующие со всеми остальными ядрами в молекуле.

Магнитно-эквивалентные в смысле химического сдвига. Изохронные ядра. Ядра, химические сдвиги которых одинаковы. Сигналы таких ядер не расщепляются взаимодействием между ними.

Область дезэкранирования. Область вокруг связи или группы связей, в которой протон испытывает дезэкранирование, т. е. смещение сигнала в более слабое поле, чем этого можно было бы ожидать в отсутствие такой области. Областью дезэкранирования является, например, внешний периметр бензольного кольца (см. рис. 15-5).

Область экранирования. Область вокруг связи или группы связей, в которой протон испытывает экранирование, т. е. смещение сигнала в более сильное поле, чем этого следовало бы ожидать при отсутствии такой области. Областью экранирования, например, является пространство над и под центром бензольного кольца (см. рис. 15-5 т. 1).

Обменный процесс. Любой процесс, при котором ядра обмениваются магнитным окружением. Наиболее обычный обменный процесс — вращение вокруг связи. Ионизация — рекомбинация также является обменным процессом. При ионизации — рекомбинации место ушедшего ядра в результате обмена (межмолекулярного или внутримолекулярного) может занять ядро с любым спином (+1/2 или —1/2), а это обычно ведет к исчезновению спин-спинового взаимодействия. (Сейчас самое время попытаться решить задачу 24(б), если вы еще не сделали этого. Обратите также внимание на стр. 425 т. 1.)

$$R^*{-}OH^{(+1/2)} + R{-}O{-}H^{(-1/2)} \rightleftarrows R^*{-}O^{\ominus} + R{-}\overset{\oplus}{O}\begin{matrix}H^{(+1/2)}\\H^{(-1/2)}\end{matrix}$$

исчезновение спин-спинового взаимодействия при ионизации—рекомбинации

$$\uparrow\downarrow$$

$$R^*{-}O{-}H^{(-1/2)} + R{-}O{-}H^{(+1/2)} \longleftarrow$$

Приложенное магнитное поле. Магнитное поле H_0, в котором помещено рассматриваемое ядро при проведении эксперимента ЯМР. Такое поле создает магнит спектрометра. (Сравните **индуцированное магнитное поле** и **эффективное магнитное поле.**)

Сильнопольный. Отвечающий более сильному приложенному полю. «Находящийся справа» при обычном представлении спектров ЯМР. Чем сильнее экранирован протон, тем сильнопольнее его сигнал. Сигналы лишь очень немногих протонов наблюдаются в более сильном поле, чем сигналы ТМС.

Слабопольный. Отвечающий более слабому приложенному полю. «Находящийся слева» при обычном представлении спектров ЯМР. Сигналы почти всех протонов наблюдаются в более слабом поле относительно ТМС. Чем сильнее дезэкранирован протон, тем слабопольнее его сигнал.

Спин-спиновое взаимодействие. Взаимодействие двух или более протонов через соединяющие их связи, увеличивающее мультиплетность сигнала в спектре ЯМР.

Химический сдвиг. Резонансная частота данного протона, измеренная (как разность) относительно резонансной частоты метильных протонов ТМС. Когда это число поделено на рабочую (радио)частоту спектрометра, химический сдвиг δ в слабое поле относительно ТМС выражен в миллионных долях.

Эквивалентные группы. Две группы, которые могут быть переведены друг в друга при вращении вокруг оси симметрии. Два протона в дихлорметане эквивалентны. Эквивалентные группы также называются **гомотопными.**

Эффективное магнитное поле. Магнитное поле в точке расположения определенного протона. Поле $H_{эфф}$ представляет собой сумму H_0 и всех индуцированных полей.

ЗАДАЧИ

17. Сформулируйте своими словами следующие понятия:

а) константа спин-спинового взаимодействия.
б) химический сдвиг
в) внутренний стандарт
г) сильнопольный сдвиг
д) дезэкранированный
е) эффективное магнитное поле
ж) анизотропный эффект
з) декаплирование
и) двойной резонанс
к) изохронный
л) анизохронный
м) магнитная неэквивалентность в смысле спин-спинового взаимодействия

18. а) Постройте диаграмму расщепления для выделенных жирным шрифтом протонов **H** системы $-CH_2-CH_2-\overset{\diagdown\,\diagup}{C}-H$, используя приведенные ниже пáры констант спин-спинового взаимодействия. Чтобы облегчить построение этих диаграмм, воспользуйтесь миллиметровой бумагой.

$$-\underbrace{CH_2-CH_2}-\underbrace{-\overset{\diagdown\,\diagup}{C}-H}$$

	J, Гц	J, Гц
1)	7	7
2)	5	7
3)	3	7
4)	7	3

б) Сколько линий будет наблюдаться в спектре для каждого из приведенных выше наборов констант, если используемый спектрометр не может разрешить (т. е. разделить) линии, отличающиеся по частоте менее чем на 2 Гц?

в) Сколько линий проявилось бы в спектре, если разрешающая способность была бы 1 Гц?

19. Приведите примеры соединений, содержащих протоны, которые

а) магнитно-эквивалентны в смысле химического сдвига и магнитно-эквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия,

б) магнитно-эквивалентны в смысле химического сдвига и магнитно-неэквивалентны в смысле спин-спинового взаимодействия

в) магнитно-неэквивалентны и в смысле химического сдвига, и в смысле спин-спинового взаимодействия.

20. Профессор обработал соединение А (внизу) бромом и получил продукт, который, по его мнению, не может быть соединением **Б** (внизу), потому что «в спектре ЯМР-^{1}H этого продукта слишком много метильных сигналов». Студент не согласился с этим (и вполне справедливо). Объясните профессору, в чем его ошибка.

$(CH_3)_2CH{-}CH{=}CH_2$ (**А**) $(CH_3)_2CH{-}CHBr{-}CH_2Br$ (**Б**)

21. Студент обработал этилен ICl и получил продукт, в спектре ЯМР-^{1}H которого был только сложный мультиплет. Отсюда студент заключил, что ожидаемый продукт ICH_2CH_2Cl не был получен, так как «... в спектре ЯМР ожидаемого продукта должны были бы проявиться два триплета...» Выскажите ваше мнение об аргументах студента.

22. Укажите, какими являются протоны (или группы протонов), выделенные жирным шрифтом: *диастереотопными*, *энантиотопными* или *идентичными*, в каждом из следующих соединений. Предположите, что наблюдения проводятся при комнатной температуре и барьеры вращения обычные.

а) $Br{-}CH_2{-}Br$

б) $Br{-}CH_2{-}Cl$

в) $Br{-}CH_2{-}CH_2{-}Br$

г) $Br{-}CH_2{-}CH_2{-}Cl$

д) $Br{-}CH_2{-}CHBr{-}Cl$

е) $Br{-}CHBr{-}CHBr{-}Br$

ж) (трет-бутилциклогексан, кресло; H, C(CH$_3$)$_3$, H, H)

з) $Br{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}Cl$

и) $Br{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}Br$

н) (циклобутан: H, H, Cl, H, H, H, Cl, H)

о) (циклобутан: Cl, H, H, H, H, H, Cl, H)

п) (циклобутан: Cl, H, Cl, Cl, H, H, H, H)

р) (циклобутан: Cl, H, Cl, Cl, H, H, H, H)

с) (циклобутан: Cl, H, Cl, Cl, H, H, H, H)

т) $CH_3{-}\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus}){-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{S}(O^{\ominus}){-}C_2H_5$

у) (2-хлор-9,10-дигидроантрацен: H H, H H, Cl)

к) $H_2C=\overset{\oplus}{S}-O^{\ominus}$

л) $HBrC=CBrH$

м) 3,3-дибром-1-метиленциклопентан

ф) H_3C, CH_3; H_3C, H

х) H, H; H_3C, CH_3

ц) H_3C, H; H, CH_3

23. Можно ли с помощью спектроскопии ЯМР различить две возможные структуры, первоначально предлагавшиеся для циклической системы пенициллина (см. гл. 28)?

24. а) В спектре ЯМР-^{1}H раствора метанола (CH_3OH) в «тяжелой воде» (D_2O) наблюдается единственный синглет (при 3,3δ), хотя в спектре раствора метанола в чистом CCl_4 проявляются два сигнала (3H и 1H). Объясните зависимость спектра этого соединения от растворителя.

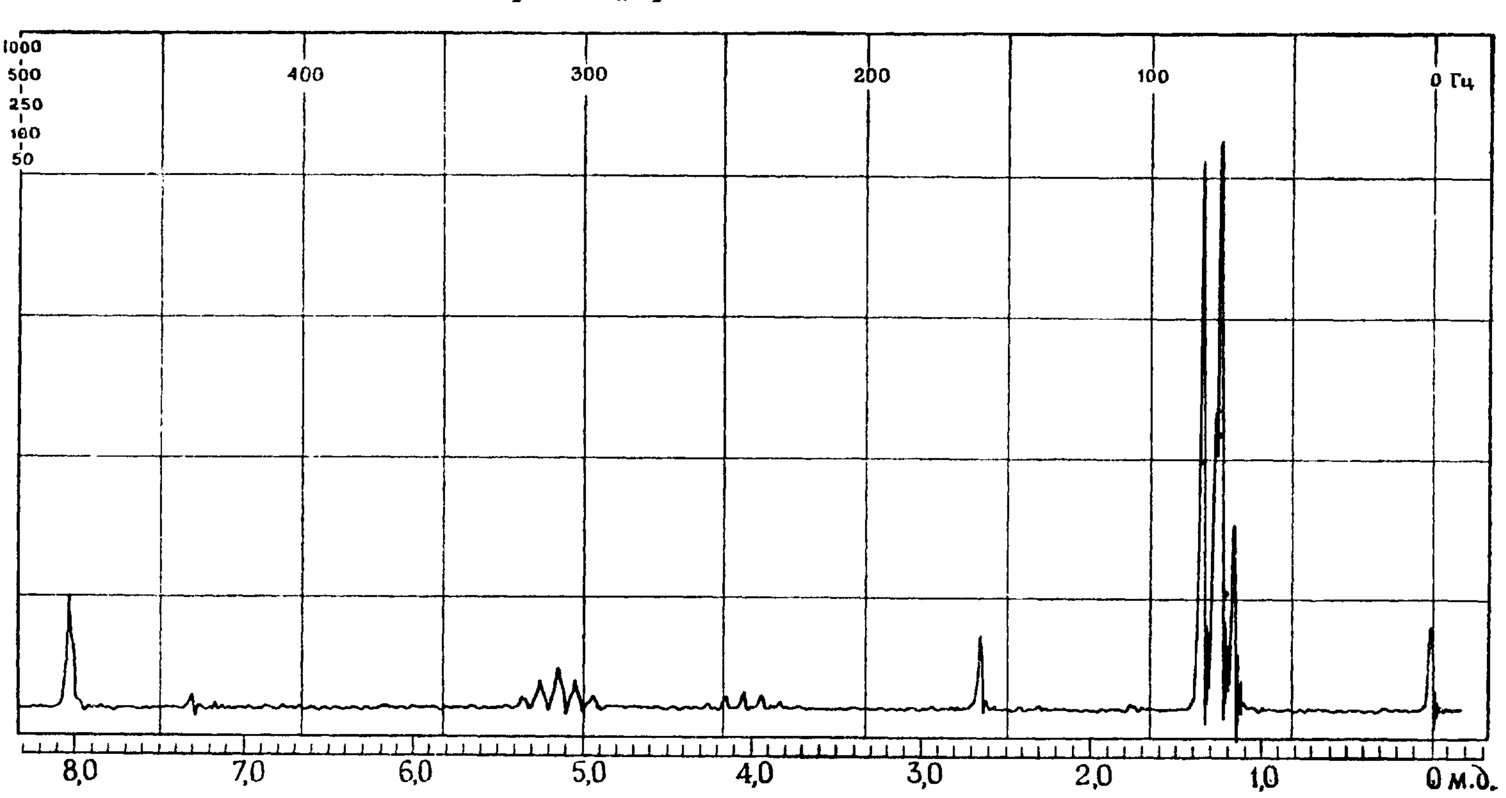
б) Спектр ЯМР-^{1}H чистого этанола в очень чистом $CDCl_3$ содержит триплет протона OH-группы и мультиплет метиленовых протонов. Если к раствору добавить *следы* HCl или H_2O, триплет сливается в единственную (относительно широкую) линию, а метиленовые сигналы превращаются в квартет. Предложите объяснение таких изменений.

25. Спектр ЯМР-^{1}H неизвестного образца, который из «активных в ЯМР» ядер содержит только протоны, представляет собой два острых пика, разделенных интервалом в 10 Гц. Являются ли эти два пика компонентами дублета или же двумя синглетами, химические сдвиги которых случайно оказались близки? Объясните ответ.

26. Ниже приведен спектр смеси изопропилформиата и изопропанола. Отнесите сигналы в спектре смеси.

$$\mathrm{H{-}\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}{-}O{-}\underset{\underset{\large CH_3}{|}}{\overset{\overset{\large CH_3}{|}}{C}}{-}H} \qquad \mathrm{H_3C{-}\underset{\underset{\large H}{|}}{\overset{\overset{\large OH}{|}}{C}}{-}CH_3}$$

изопропилформиат　　изопропанол



27. Приведите структуры, согласующиеся со следующими данными:

а) $C_4H_6O_2$
мультиплет 1,97δ 3H
мультиплет 5,72δ 1H
мультиплет 6,30δ 1H
синглет 11,57δ 1H

б) $C_4H_7BrO_2$
триплет 1,97δ 3H
квинтет 2,07δ 2H

д) CH_4O
синглет 1,43δ 1H
синглет 3,47δ 3H

е) $C_2H_3Cl_3$
дублет 3,95δ 2H
триплет 5,77δ 1H

ж) $C_2H_3F_3O$
синглет 3,38δ 1H

триплет 4,23δ 1H
синглет 10,97δ 1H

в) $C_4H_8O_2$
триплет 1,25δ 3H
синглет 2,03δ 3H
квартет 4,12δ 2H

г) $C_8H_{11}N$
дублет 1,38δ 3H
синглет 1,58δ 2H
квартет 4,10δ 1H
синглет 7,30δ 5H

квартет 3,93δ 2H

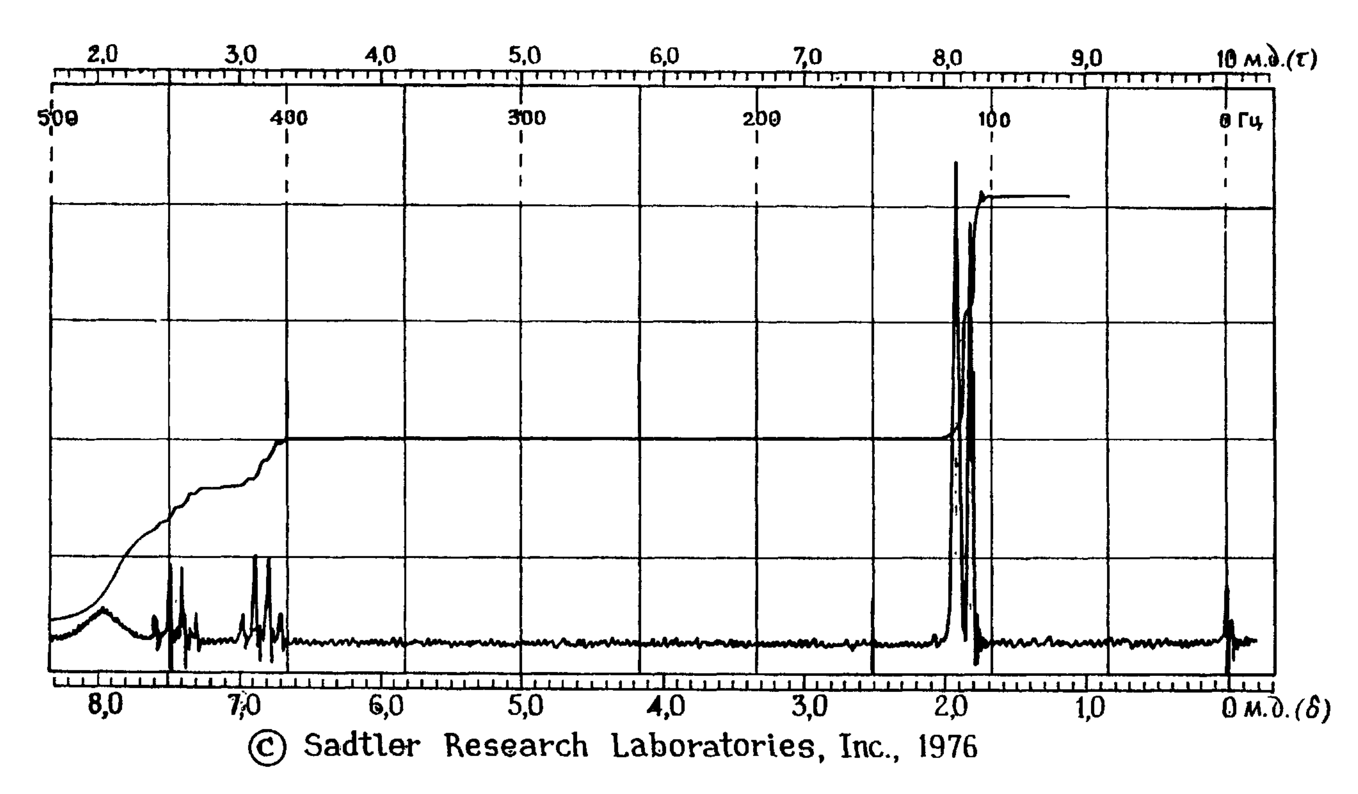
з) $C_3H_6Cl_2$
квинтет 2,20δ 2H
триплет 3,70δ 4H

и) C_3H_6O
квинтет 2,72δ 2H
триплет 4,73δ 4H

28. Ниже приведен спектр ЯМР-[1]H ацетальдоксима в $CDCl_3$. Объясните все особенности спектра.

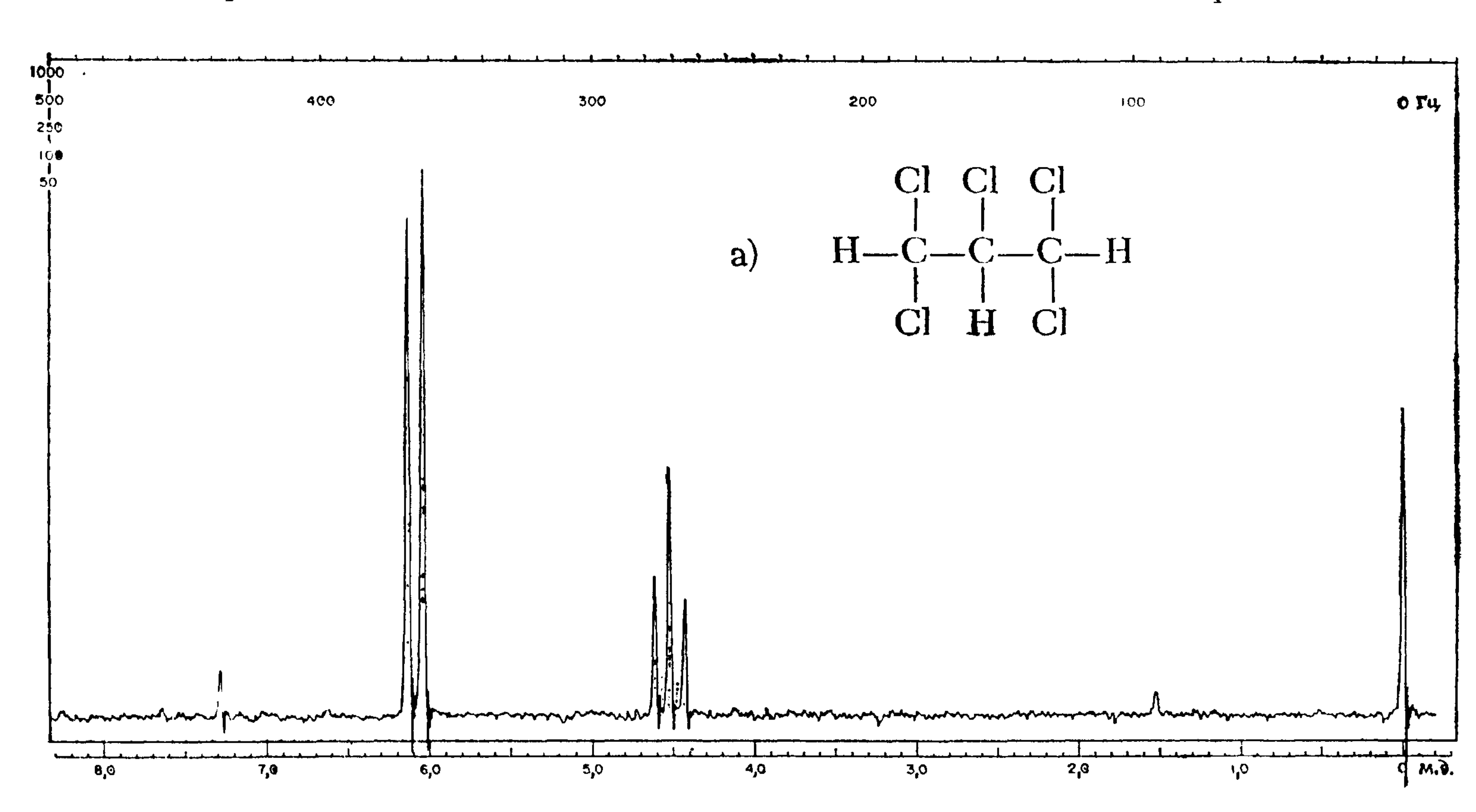
$$\begin{matrix} H_3C \\ H \end{matrix} \!\!> C{=}\ddot{N}{-}OH$$

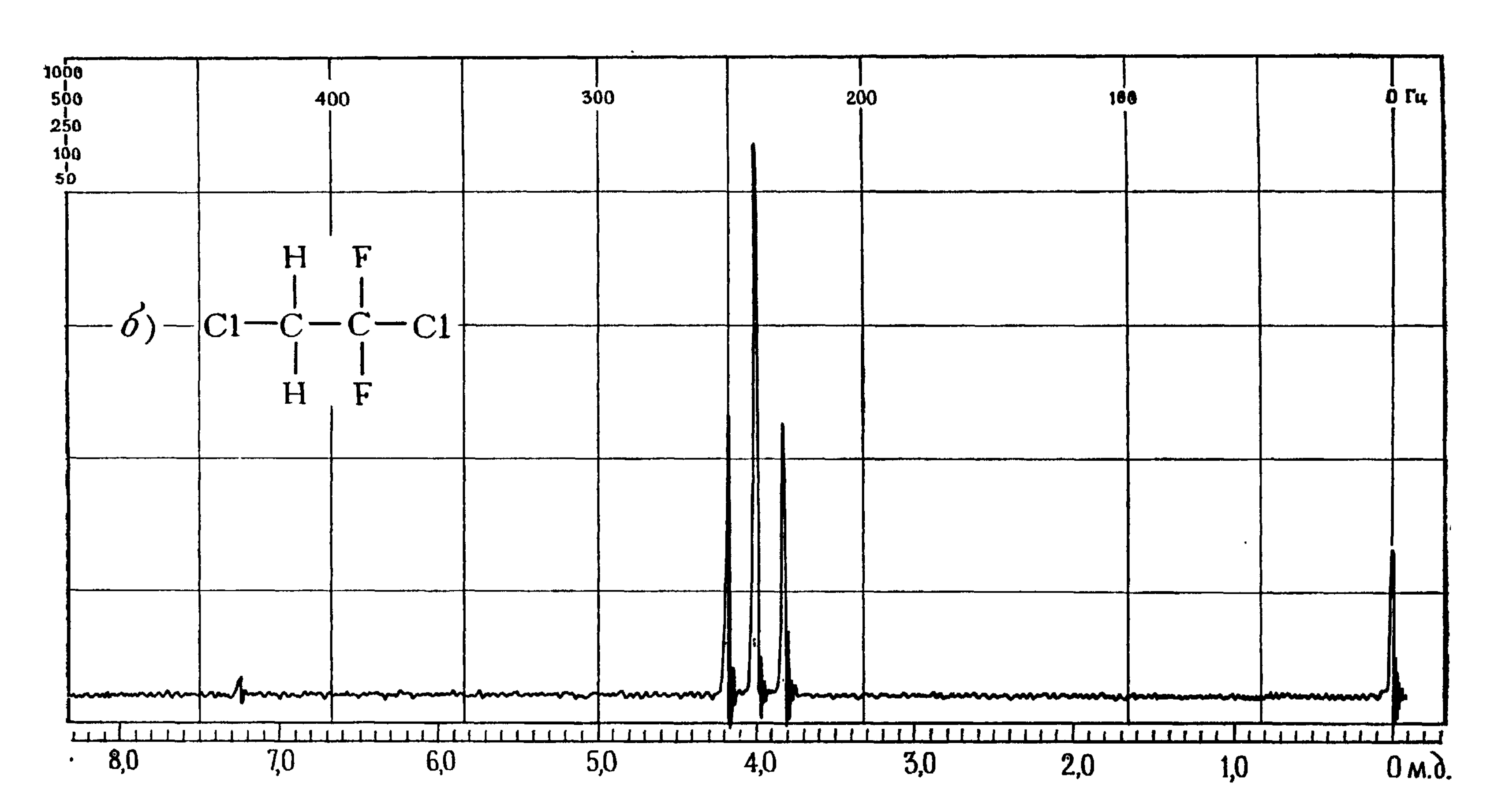
ацетальдоксим C_2H_5NO, мол. масса 59,07



29. При —130 °С спектр ЯМР-[19]F (на ядрах *фтора*) 1,2-дифтортетрахлорэтана состоит из двух синглетов *неравной* интенсивности, а при комнатной температуре в спектре наблюдается единственный синглет. Объясните эти изменения.

30. Ниже приведены спектры ЯМР-[1]H: а) 1,1,2,3,3-пентахлорпропана, б) 1,2-дихлор-1,1-дифторэтана, в) 15,16-дигидро-15,16-диметилпирена и г) 1,2-эпокси-2-фенилбутана. Постарайтесь объяснить как можно больше особенностей этих спектров.





в)

(c) H, H (b), H (c), (d) H, H (d), (d) H, H (d), (c) H, H (c), H (b), (a) Me, Me (a)

Спектр сдвинут на −5 и 1 м.д.

в)

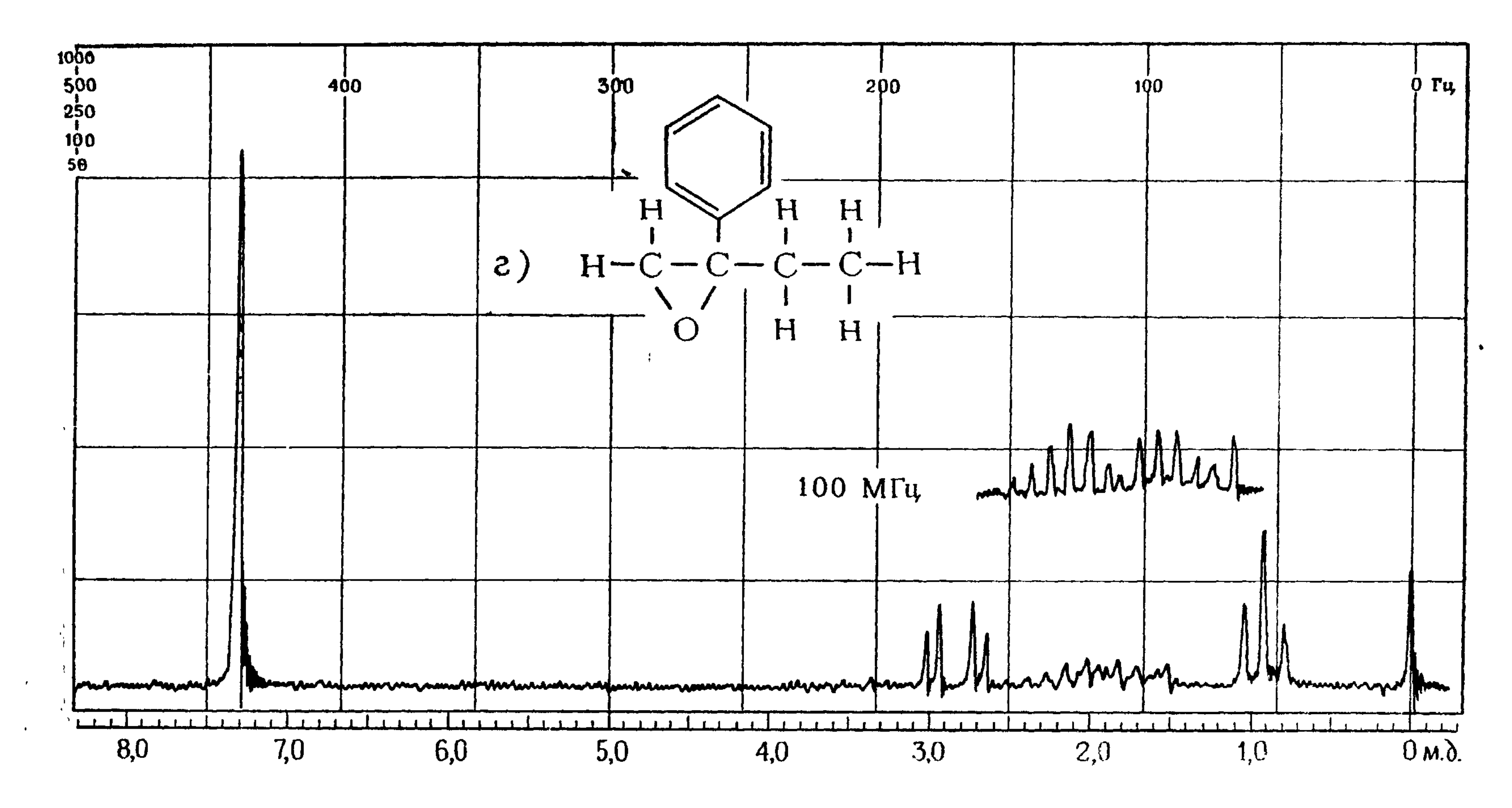
1000
500
250
100
50
400
300
200
100
0 Гц

$Si(CH_3)_4$

100 МГц

$CHCl_3$

8,0 7,0 6,0 5,0 4,0 3,0 2,0 1,0 0 м.д.

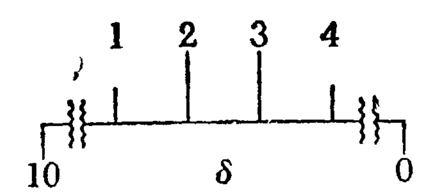


31. В спектре соединения А ($C_2H_6N_2O$) наблюдаются два острых синглета равной интенсивности при 3,09 и 3,82δ (комнатная температура, растворитель $CDCl_3$). При высокой температуре в спектре этого соединения обнаруживается только один синглет. Предложите структуру соединения А, которая отвечала бы этим данным.

32. Если перенумеровать четыре сигнала, представляющих пару дублетов АВ, числами от 1 до 4, как указано ниже (в порядке уменьшения химических сдвигов), то величина J_{AB} составит $\delta H_1-\delta H_2$ или $\delta H_3-\delta H_4$ Гц. Абсолютная разность химических сдвигов протонов А и В будет равна

$$|\delta H_A-\delta H_B| = \sqrt{(\delta H_1-\delta H_4)(\delta H_2-\delta H_3)},$$

а истинные значения химических сдвигов δH_B и δH_A можно получить, соответственно вычитая $|\delta H_A - \delta H_B|/2$ из химического сдвига центра квартета АВ (δH_B) или складывая эти две величины (δH_A).



В системе АВ циклопропилбромида δH_A = 0,88δ и δH_B = 1,00δ. Предполагая, что J_{AB} = 15 Гц, а рабочая частота ν_0 = 60 МГц, рассчитайте положения четырех линий квартета АВ циклопропилбромида.

CH_2
CH_2—CHBr

циклопропилбромид

33. Предложите как можно больше способов, позволяющих с помощью спектроскопии ЯМР отличить друг от друга 1-бутен, *цис*-2-бутен, *транс*-2-бутен и изобутилен.

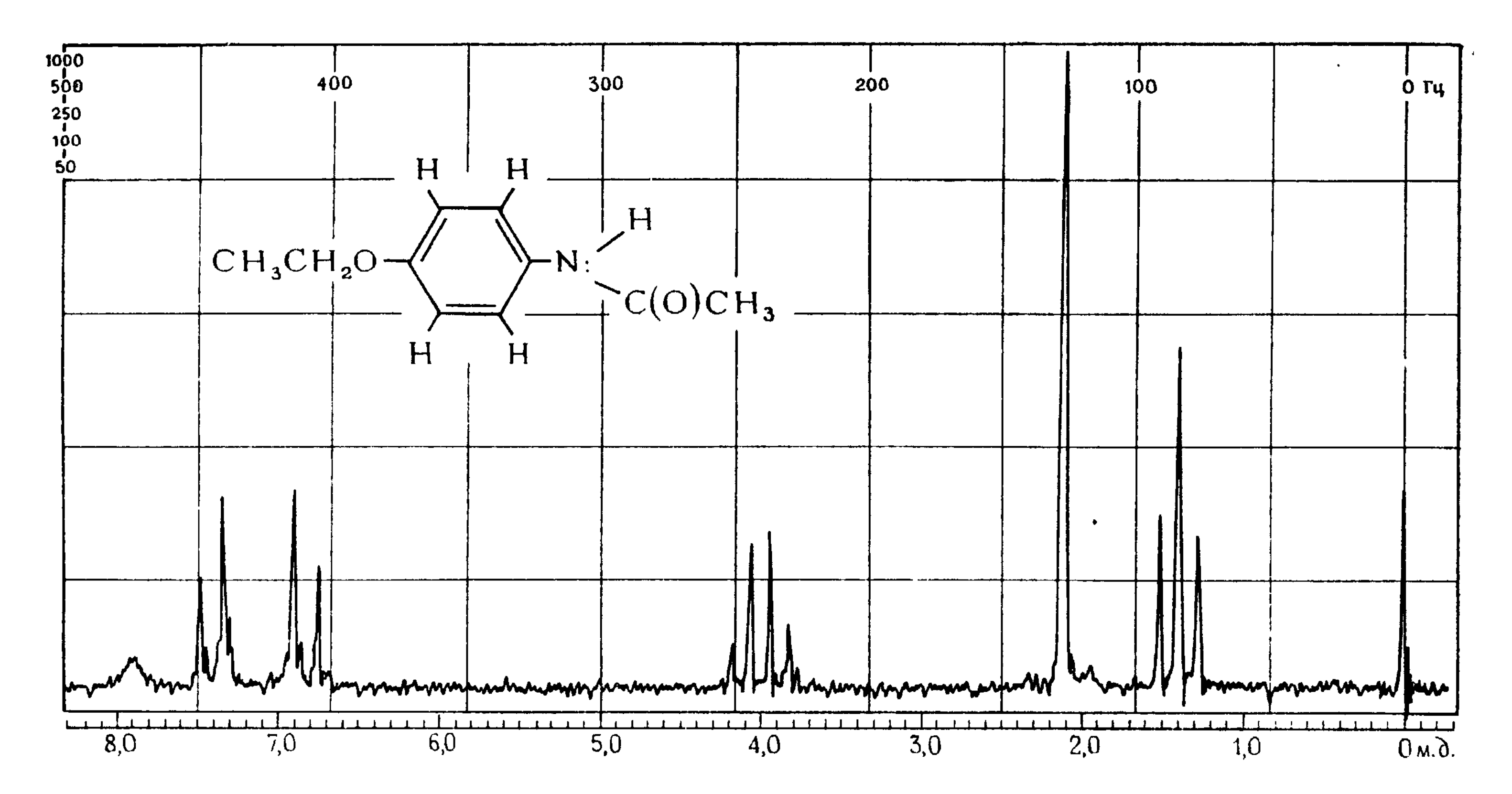
34. Изобразите общий вид спектров следующих дейтерированных аналогов этилиодида:

а) CH_3CD_2I в) CD_2HCH_2I д) CH_2DCHDI
б) CD_3CH_2I г) CHD_2CHDI

35. Выразите химические сдвиги, приведенные в табл. 29-1, в герцах для рабочих частот спектрометров а) 60 МГц, б) 100 МГц; в) 300 МГц.

36. На рисунке к этой задаче приведен спектр фенацетина (анальгезирующего и жаропонижающего средства, также называемого «ацетофенетидином»). Отнесите сигналы в этом спектре.

фенацетин

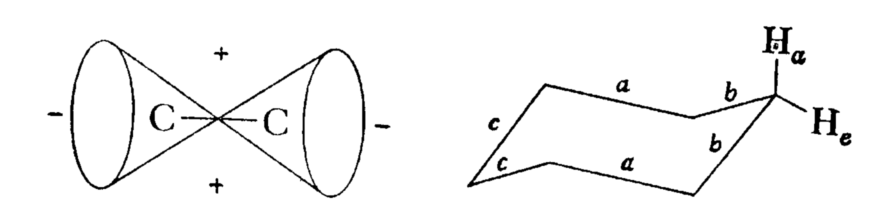


37. Хотя константа спин-спинового взаимодействия между «транс»-протонами при двойной связи может достигать 12 Гц, в винильной области спектра ЯМР-^{1}Н диэтилфумарата наблюдается только один острый синглет (6,83δ). Объясните, почему.

диэтилфумарат

38. Находите ли вы убедительным следующий аргумент: «экваториальный протон циклогексана дезэкранирован по сравнению с аксиальным из-за анизотропного эффекта удаленных простых связей С—С (связей *a* на нижней диаграмме)»?

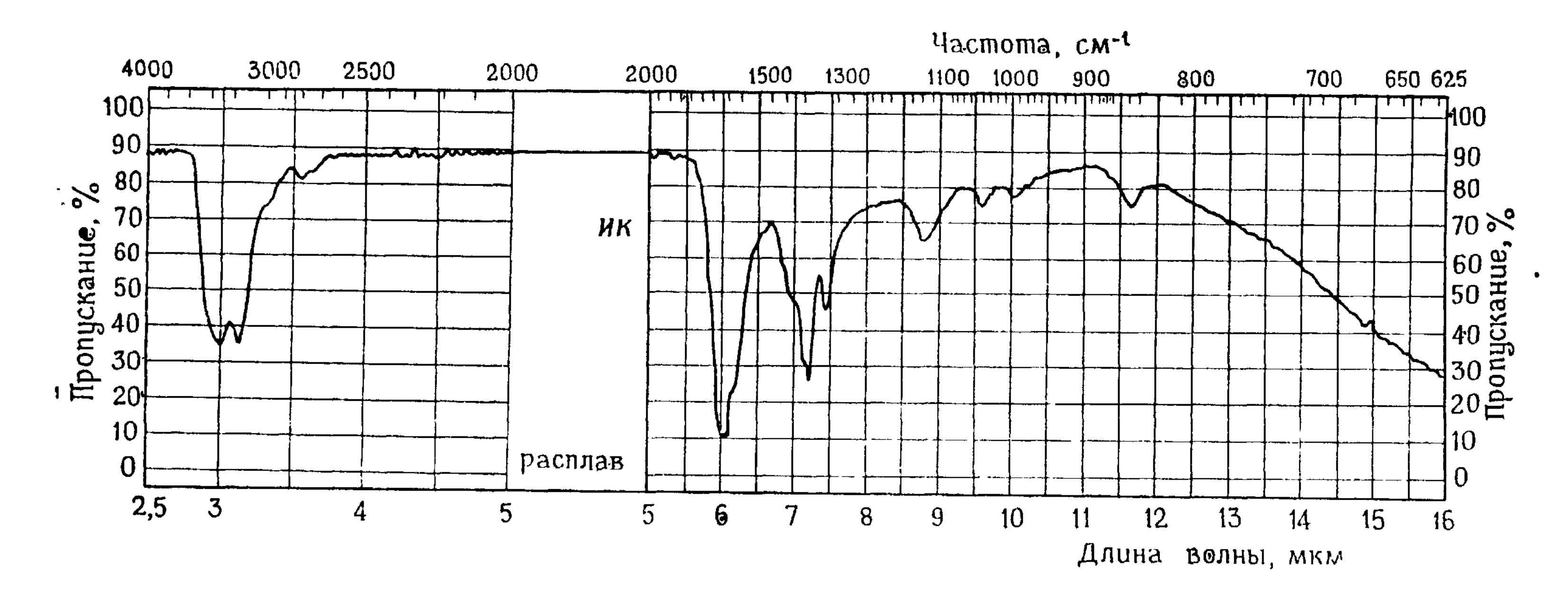
Анизотропия простой связи С—С показана ниже; знаки + и — обозначают соответственно области экранирования и дезэкранирования.



Если вы согласны с приведенным выше утверждением, объясните, почему различия между H_a и H_e не могут быть обусловлены связями *b*.

39. В условие каждой из следующих задач входят ИК- и ЯМР-спектры, а также некоторые дополнительные данные. Попытайтесь установить строение каждого из этих соединений.

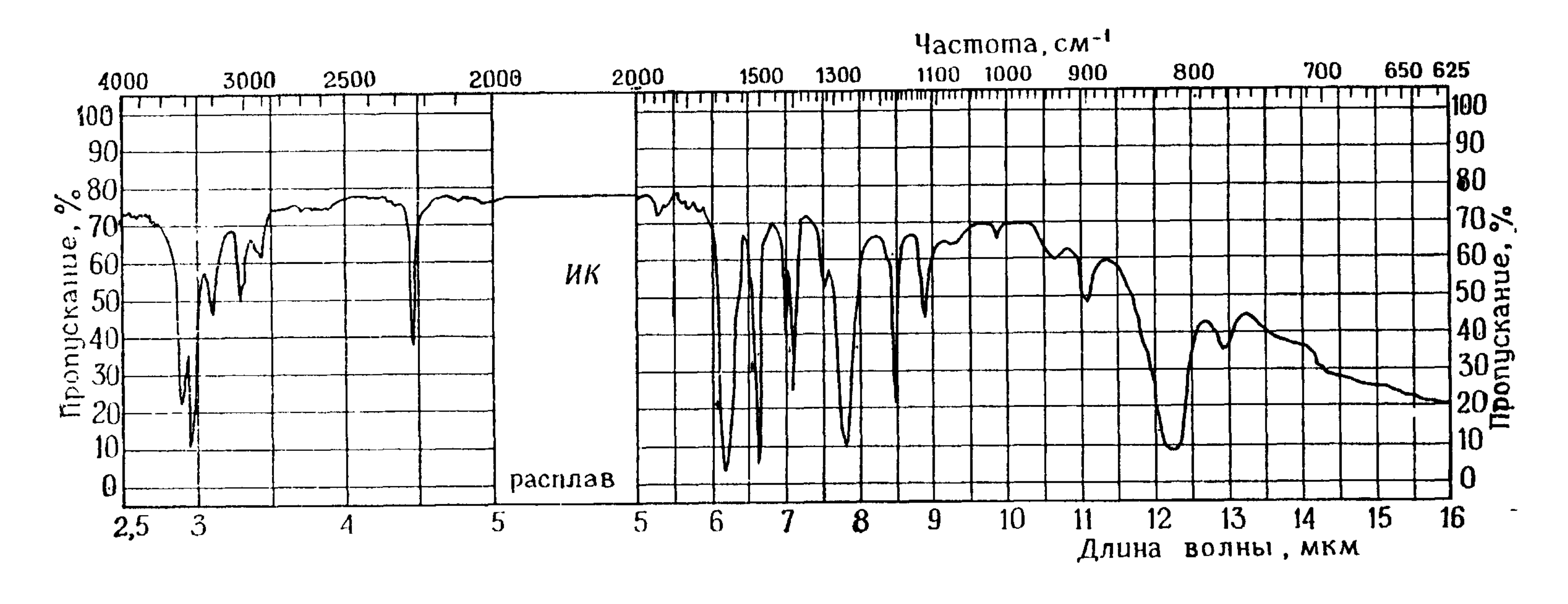
а) молекулярная формула C_2H_5NO; реагирует с горячим $NaOH/H_2O$, выделяя аммиак.



ЯМР

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 м.д. (δ)

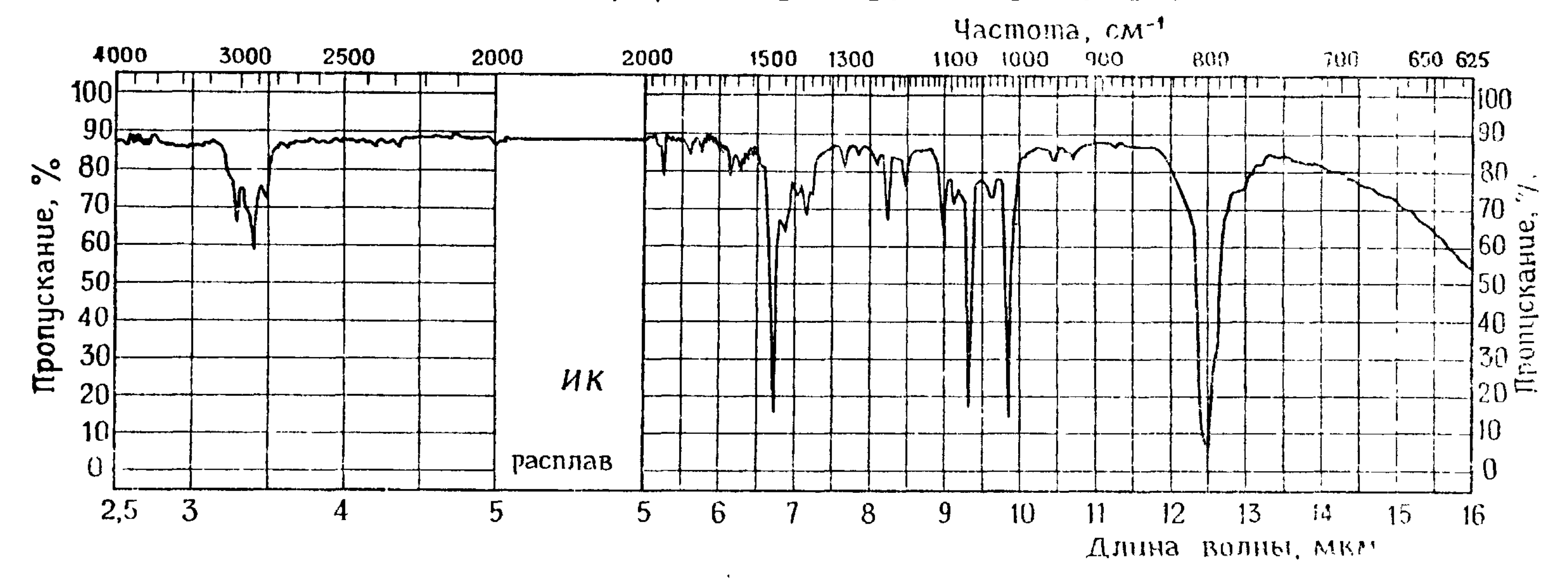
б) молекулярная формула $C_8H_8N_2$; растворимо в водной кислоте.



ЯМР

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 м.д. (δ)

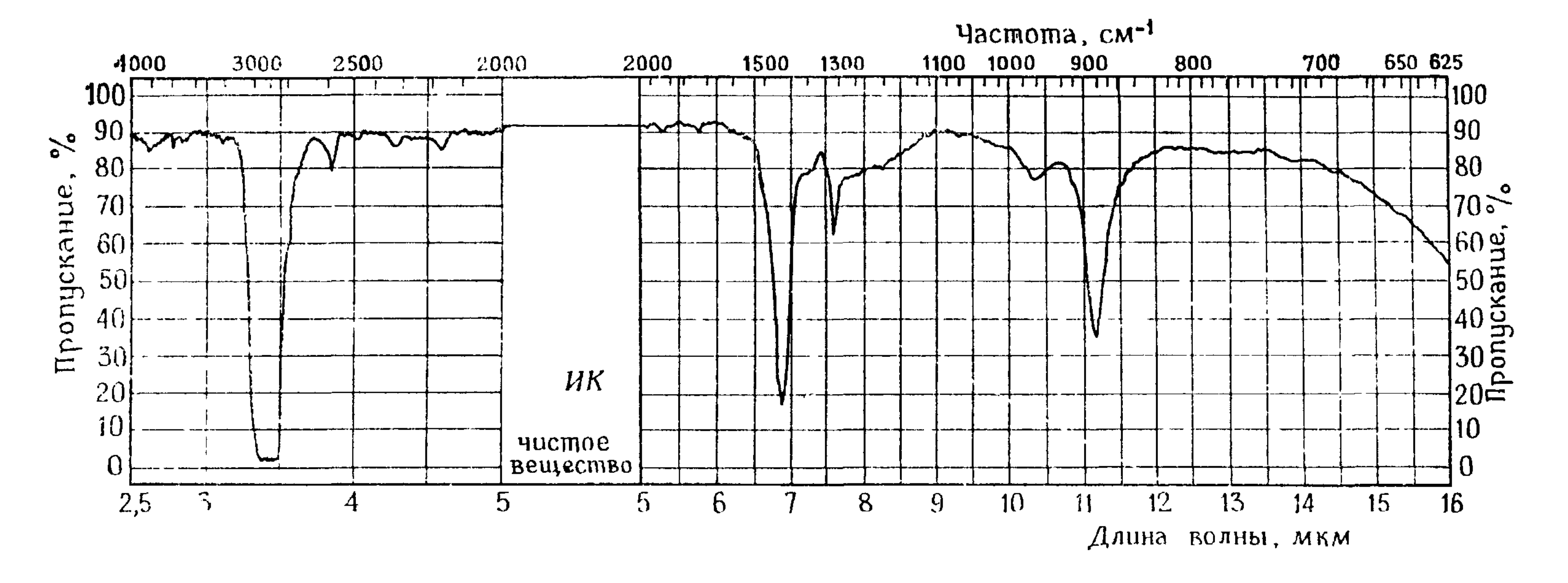
в) молекулярная формула C_7H_7Br; не реагирует с $AgNO_3/C_2H_5OH$.



ЯМР

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 м.д. (δ)

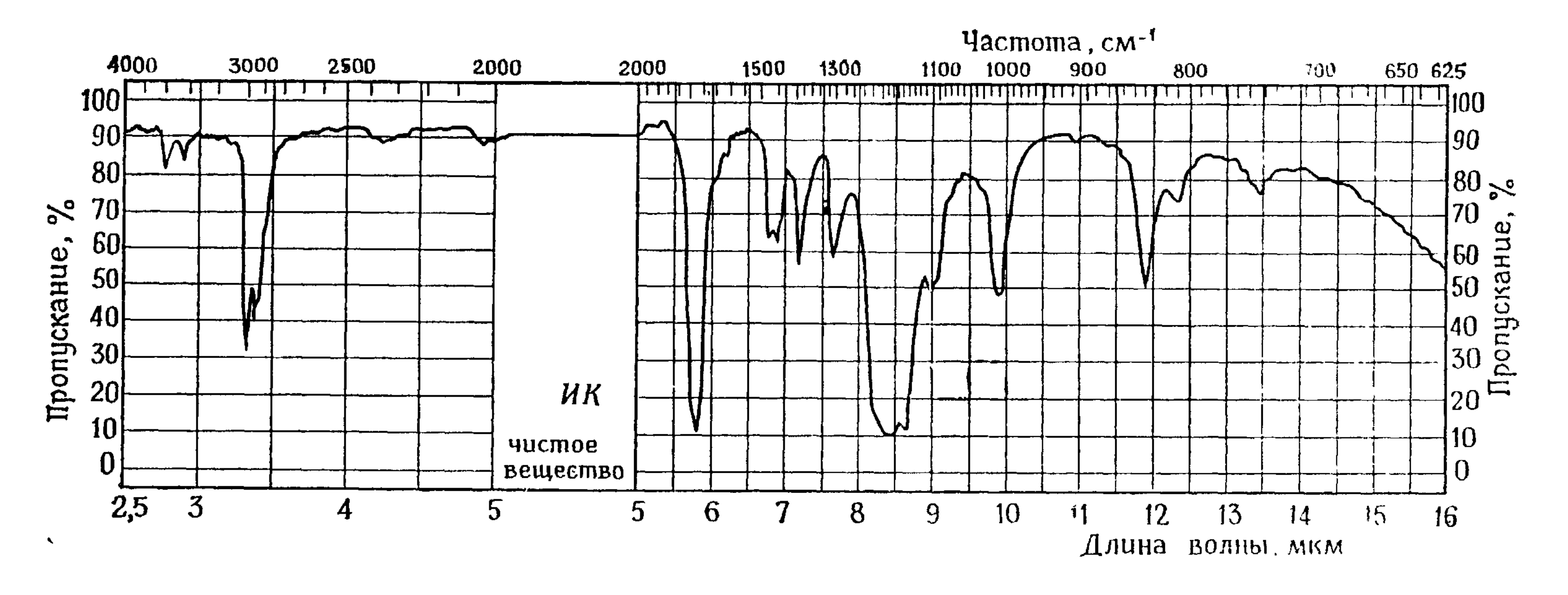
г) молекулярная масса 70; не реагирует с Br_2/CCl_4.



ЯМР

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 м.д. (δ)

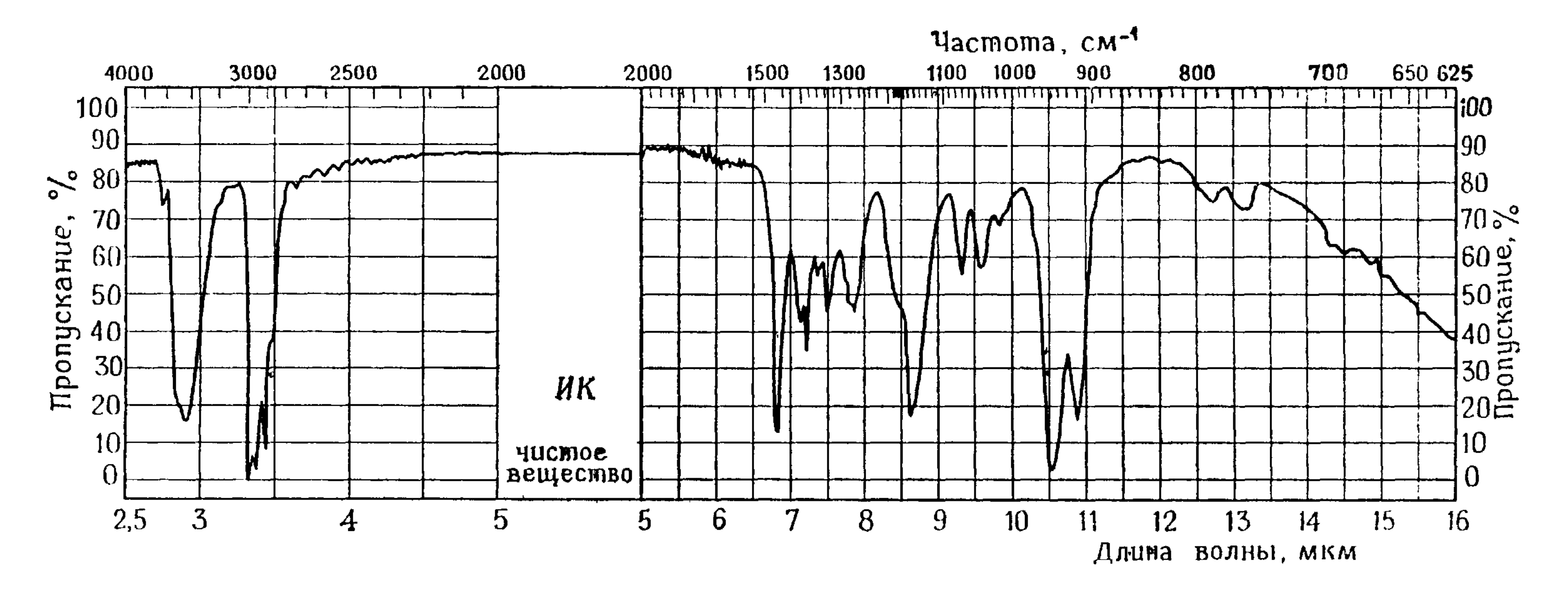
д) молекулярная формула $C_3H_6O_2$.

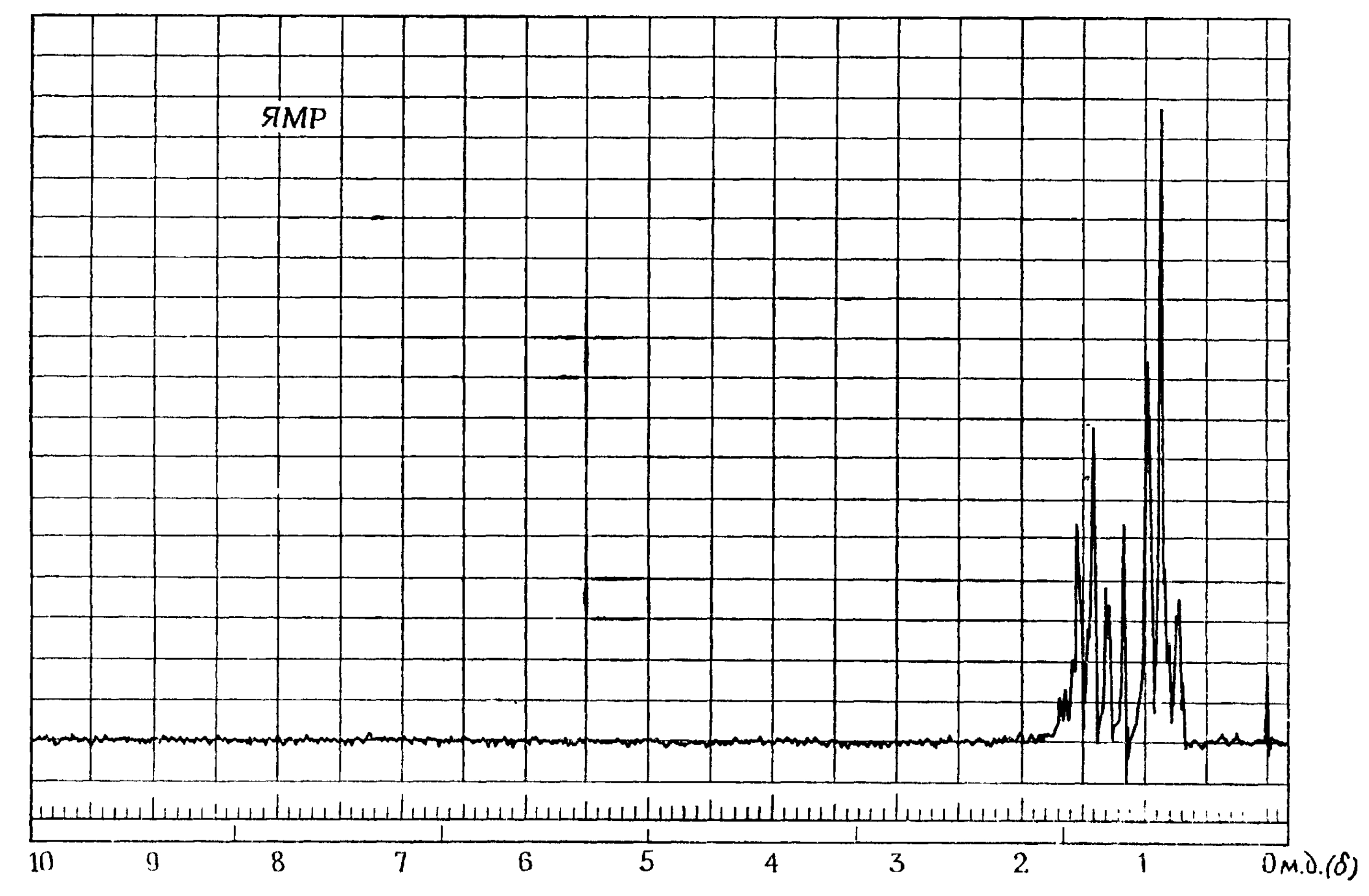


ЯМР

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 м.д. (δ)

е) соединение реагирует с CH_3MgCl, образуя метан; соединение содержит семь атомов углерода и один атом кислорода.





40. Вы получили смесь энантиомеров соединения, показанного ниже. Каким образом вы могли бы определить процентное содержание каждого из энантиомеров с помощью спектроскопии ЯМР как единственного физического метода анализа? (Пользоваться поляриметром нельзя!). В вашем распоряжении имеются образцы чистых энантиомеров, а также любые нужные вам соединения.

$$CH_3-\underset{C_6H_5}{\overset{OH}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CH_2CH_3$$

41. Являются ли все четыре водорода в этилене взаимно эквивалентными? Объясните ответ.

42. Можно ли охарактеризовать два водорода в *цис*-1-бром-2-хлорэтилене одним из следующих терминов: эквивалентны (гомотопны), энантиотопны, диастереотопны? Объясните ответ.

ЛИТЕРАТУРА

ГЛАВА 1

Pierce J. B., The Chemistry of Matter. Houghton-Mifflin, Boston, 1970 (esp. Chs. 1—4).
Dickerson R. E., *Gray H. B.*, *Haight G. P.*, Chemical Principles, 2nd ed. W. A. Benjamin, Reading, 1974 (esp. Chs. 8 and 9).
Ander P., *Sonessa A. J.*, Principles of Chemistry. Macmillan, New York, 1965 (esp. Ch. 2).
Masterton W. L., *Slowinski E. J.*, Chemical Principles. 4th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1977.
Pasachoff J. M., *Fowler W. A.*, «Deuterium the Universe», Scientific American, 230 (5), 108 (1974).
«Electron Configurations and Orbital Diagrams», CS851. Prentice-Hall Media, Tarrytown, N. Y.

ГЛАВА 2

(a) *Ferguson L. N.*, The Modern Structural Theory of Organic Chemistry. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1963 (Chs. 1 and 2). (b) Ferguson L. N., Organic Molecular Structure. Willard Grant, Boston, 1975 (Chs. 1 and 5).
Sienko M. J., *Plane R. A.*, Chemical Principles and Properties, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1974 (Ch. 3).
Dickerson R. E., *Gray H. B.*, *Haight G. P.*, Chemical Principles, 2nd ed. W. A. Benjamin, Reading, 1974 (Ch. 10).
March J., Advanced Organic Chemistry, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1977 (Chs. 1—3).
Pauling L., The Nature of the Chemical Bond, 3rd ed. Cornell University Press, Ithaca, 1960.
Wheland G. W., Advanced Organic Chemistry, 3rd ed. John Wiley, New York, 1960 (Ch. 1).
Syrkin Y. K., *Dyatkina M. E.*, Structure of Molecules and the Chemical Bond. Tr. by M. A. Partridge and D. O. Jordan. Dover, New York, 1950.
Allinger N. L., *Allinger J.*, Structures of Organic Molecules. Prentice-Hal , Englewood Cliffs, 1971.
Lagowski J. J., The Chemical Bond. Houghton-Mifflin, Boston, 1966.
Wheland G. W., Resonance in Organic Chemistry. John Wiley, New York, 1955.
Benfey O. T., ed., Classics in the Theory of Chemical Combination. Dover, New York, 1963.
«Electronegativity, Polar Covalent Bonds, Polar Molecules, Hydrogen Bonds, and Coordinate Covalent Bonds», CS865. Prentice-Hall Media, Tarrytown, N. Y.

ГЛАВА 3

Fletcher J. H., *Dermer O. C.*, *Fox R. B.*, eds., Advances in Chemistry, Ser. No. 126. American Chemical Society, Washington, 1974 (Chs. 1 and 2).
Banks J., Naming Organic Compounds, 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1976.
Campbell J. A., Why Do Chemical Reactions Occur? Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1965.
Pryor W. A., Introduction to Free Radical Chemistry. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1965.
Huyser E. S., Free-Radical Chain Reaction, John Wiley, New York, 1970.
Hirsch J. A., Concepts in Theoretical Organic Chemistry. Allyn and Bacon, Boston, 1974 (Ch. 11).
Wheland G. W., Advanced Organic Chemistry, 3rd ed. John Wiley, New York, 1960 (Ch. 15).
Dawber J. G., *Moore A. T.*, Chemistry for the Life Science, McGraw-Hill, New York, 1973 (Ch. 3).
Bolin B., «The Carbon Cycle». In Calvin M., Pryor W. A., eds., Organic Chemistry of Life. W. H. Freeman, San Francisco, 1973.
Stoker H. S., *Seager S. L.*, *Capener R. L.*, Energy. From Source to Use. Scott, Foresman & Co., Glenview. Ill., 1975 (Chs. 5, 6 and 7).

Cochran N. P., «Oil and Gas from Coal», Scientific American, 234 (5), 24 (1976).
Flower A. R., «World Oil Production», Scientific American, 238 (3), 42 (1978).
Petrakis L., «A Metric (SI) Energy Scale: Conversions and Comparisons», J. Chem. Ed., 51, 459 (1974).

ГЛАВА 4

Mislow K., Introduction to Stereochemistry. W. A. Benjamin, New York, 1965.
Natta G., Farina M., Stereochemistry. Harper and Row, New York, 1973.
Илиел Э. Стереохимия соединений углерода.—М.: Мир, 1965.
Илиел Э., Основы стереохимии.— М.: Мир, 1971.
Flügge J., The Principles of Polarimetry. Carl Zeiss Optical Co.
Heller W., Fitts D. D., «Polarimetry». In Weissberger A., ed., Technique of Organic Chemistry, Vol. 1, Part III. John Wiley, New York, 1960 (Ch. XXXIII).
Dawber J. G., Moore A. T., Chemistry for the Life Sciences. McGraw-Hill, New York, 1973 (Ch. 2).
Mills J. A., Klyne W., «The Correlation of Configuration». In Progress in Stereochemistry, Vol. 1. Butterworths, London, 1954 (Ch. 5).
Symposium: Three Dimensional Chemistry. J. Chem. Ed., 41 : 61, 1964.
Mislow K., «Stereoisomerism». In Florkin M., Stotz E. H., eds., Comprehensive Biochemistry, Vol. 1, Elsevier, New York, 1962.
Bentley R., Molecular Asymmetry in Biology, Vol. 1. Academic Press, New York, 1969.
Korolkovas A., Essentials of Molecular Pharmacology, John Wiley, New York, 1970 (Ch. 5, stereochemical aspects of drugs).
Wilson E. B., «Conformational Studies on Small Molecules», Chem. Soc. Rev., 1, 293 (1972).
Casanova J., Goldwhite H., Structure and Stereochemistry. Holt, Rinehart, & Winston, New York (nine Super-8 film loops). Individual loops are deseribed in J. Chem. Ed., 51, 257 (1974).

ГЛАВА 5

Hartshorn S. R., Aliphatic Nucleophilic Substitution, Cambridge, New York, 1973.
Streitwieser A., Solvolytic Displacement Reactions. McGraw-Hill, New York, 1962.
Lowry T. H., Richardson K. S., Mechanism and Theory in Organic Chemistry. Harper and Row, New York, 1976 (Chs. 4 and 5).
Гаммет Л. Основы физической органической химии.— М.: Мир, 1972, гл. 6.
Ингольд К. Теоретические основы органической химии.— М.: Мир, 1973, гл. VII.
de la Mare P. B., «Stereochemical Factors in Reaction Mechanisms and Kinetics». In Progress in Stereochemistry, Vol. 1. Butterworths, London, 1954.
Breslow R., Organic Reaction Mechanisms, 2nd ed. W. A. Benjamin, New York, 1969 (Ch. 3 and Special Topic 3).
Olah G. A., Schleyer P. V., Carbonium Ions. Vol. 1, John Wiley, New York, 1968 (part of a fourvolume series).
Wheland G. W., Advanced Organic Chemistry, 3rd ed. John Wiley, New York, 1960 (Ch. 8, esp. pp. 378—391; and Ch. 12, esp. pp. 561—569).
Saunders W. H., Ionic Aliphatic Reactions. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1964 (Ch. 3).
March J., Advanced Organic Chemistry, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1977 (Ch. 10).
Wilen S. H., «Resolving Agents and Resolutions in Organic Chemistry». In Allinger N. L., Eliel E. L., eds., Topics in Stereochemistry, Vol. 6., John Wiley, New York, 1971.
Wheland G. W., Resonance in Organic Chemistry. John Wiley, New York, 1955.
Harris J. M., Wamser C. C., Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms. John Wiley, New York, 1976 (Ch. 4, карбокатионы).
Henderson J. W., «Chirality in Carbonium Ions, Carbanions and Radicals», Chem. Soc. Rev., 2, 397 (1973).

ГЛАВА 6

Banthorpe D. V., Elimination Reaction. Elsevier, New York, 1963.
Saunders W. H., Ionic Aliphatic Reactions. Prentice-Hall, Englewood Cliffs,, 1965 (Chs. 4, 5 and 7).
March J., Advanced Organic Chemistry, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1977 (Ch. 17).
Wagner R. B., Zook H. D., Synthetic Organic Chemistry, John Wiley, New York, 1953 (Ch. 2).
Norman R. O. C., Principles of Organic Synthesis. Barnes and Noble, New York, 1968 (Ch. 6, металлоорганические реагенты).
Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы.— М.: Мир, 1973, гл. 2.

Breslow R., Organic Reaction Mechanisms, 2nd ed. W. A. Benjamin, New York, 1969 (Ch. 4).
Buchanan G. L., «Bredt's Rule», Chem. Soc. Rev., 3, 41 (1974).
Fry A., «Isotope Effect Studies of Elimination Reactions», Chem. Soc. Rev., 1, 163 (1972).
Kharasch M. S., *Rainmuth O.*, Grignard Reagents of Non-Metallic Substances. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1954.

ГЛАВА 7

Hanack M., Conformation Theory. Academic Press, New York, 1965.
Hirsch J. A., Consepts in Theoretical Organic Chemistry. Allyn and Bacon, Boston, 1974 (Ch. 12).
Chiurdoglu G., ed., Conformational Analysis. Academic Press, New York, 1971.
Ihde A. J., «The Development of Strain Theory». In Kekulé Centennial, Advances in Chemistry, Ser. No. 66. American Chemical Society, Washington, 1966.
Wheland G. W., Advanced Organic Chemistry, 3rd ed. John Wiley, New York, 1960 (Chs. 10 and 12).
Илиел Э., *Аллинжер Н.*, *Энжиал С.*, *Моррисон Г.* Конформационный анализ.— М.: Мир, 1969.
Orloff H. D., «The Stereoisomerism of Cyclohexane Derivatives», Chem. Rev., 54, 347 (1954).
McKenna J., Conformational Analysis of Organic Compounds. Lecture Series, No. 1, The Royal Institute of Chemistry, London, 1966.
Ferguson L. N., Organic Molecular Structure. Willard Grant, Boston, 1975 (Chs. 17—19).
Lambert J. B., «The Shapes of Organic Molecules». In Calvin M., Pryor W. A., eds., Organic Chemistry of Life. W. H. Freeman, San Francisco, 1973.
Feiser L. F., «Steroids». In Calvin M., Pryor W. A., eds., Organic Chemistry of Life. W. H. Freeman, San Francisco, 1973.
Armarego W. L. F., Stereochemistry of Heterocyclic Compounds, Parts I and II. John Wiley, New York, 1977.

ГЛАВА

March J., Advanced Organic Chemistry, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1977 (Ch. 15).
Hine J., Physical Organic Chemistry, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1962 (Ch. 9).
де ла Мар П., *Болтон Р.* Электрофильное присоединение к ненасыщенным системам.— М.: Мир, 1968.
Breslow R., Organic Reaction Mechanisms, 2nd ed. W. A. Benjamin, New York, 1969 (Ch. 4).
Bond G. C., «Mechanism of Catalytic Hydrogenation and Related Reactions», Quart. Rev. (London), 8, 279 (1954).
Goodman M., «Concepts of Polymer Stereochemistry». In Allinger N.L., Eliel E. L., eds., Topics in Stereochemistry, Vol. 2. John Wiley, New York, 1967.
Natta G., *Farina M.*, Stereochemistry. Harper and Row, New York, 1972 (Ch. VI, стереохимия полимеров).
Smith K., «Preparation of Organoboranes: Reagents for Organic Synthesis», Chem. Soc. Rev., 3, 443 (1974).
Stewart R., Oxidation Mechanisms. W. A. Benjamin, New York, 1964 (Ch. 5).
Brown H. C.,«Recent Developments in Hydroboration and Organoboranes». In Milligan W. O., ed., Organic-Inorganic Reagents in Synthetic Chemistry, Vol. XVII of Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research, Houston, 1974.
Bethell D., «Structure and Mechanism in Carbene Chemistry». In Gold V., ed., Advances in Physical Organic Chemistry, Vol. 7. Academic Press, New York, 1969.
Mark H. F., «Giant Molecules». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., Bio-Organic Chemistry. W. H. Freeman, San Francisco, 1968.
Jones M., *Jr.*, «Carbenes», Scientific American, 234 (2), 101 (1976).
Richards D. H., «The Polymerization and Copolymerization of Butadiene», Chem. Soc. Rev., 6, 235 (1977).

ГЛАВА 9

Rinehart K. L., Oxidation and Reduction of Organic Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1973 (Chs. 2 and 3).
Бюлер К., *Пирсон Д.* Органические синтезы.— М.: Мир, 1973, гл. 3.
Hickenbottom W. J., Reactions of Organic Compounds. Longmans, London, 1957 (pp. 61—69).
Sandler S. R., *Karo W.*, Organic Functional Group Preparation, Vol. 1. Academic Press, New York, 1968 (Ch. 3).
Wagner R. B., *Zook H. D.*, Synthetic Organic Chemistry. John Wiley, New York, 1953 (Ch. 3).
Eglinton C., *McCrae W.*, «The Coupling of Acetylenic Compounds». In Raphael R. A., Taylor E. C., Wynberg H., eds., Advances in Organic Chemistry, Vol. 4. John Wiley, New York, 1963.

ГЛАВА 10

Wagner R. B., Zook H. D., Synthetic Organic Chemistry. John Wiley, New York, 1953 (Ch. 3).
Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы.— М.: Мир, 1973, гл. 4.
Sandler S. R., Karo W., Organic Functional Group Preparation, Vol. 1. Academic Press, New York, 1968 (Ch. 4).
Zweifel G., Brown H. C., «Hydration of Olefins, Dienes and Acetylenes via Hydroboration». In Adams R. et al., eds., Organic Reactions, Vol. 13. John Wiley, New York, 1963.
Rinehart K. L., Oxidation and Reduction of Organic Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1973 (Chs. 5 and 6., redox reactions of alcohols and carbonyl compounds).
Stewart R., Oxidation Reactions. W. A. Benjamin, New York, 1964 (Chs 4, 5 and 10).
Clapp L. B., The Chemistry of the OH Group. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1967 (a blend of inorganic and organic chemistry).
Mendelson J. H., «Alcohol». In Clark W. G., Del Giudice J., eds., Principles of Psychopharmacology. Academic Press, New York, 1970.
Lieber C. S., «The Metabolism of Alcohol», Scientific American, 234 (3), 25 (1976).

ГЛАВА 11

Sandler S. R., Karo W., Organic Functional Group Preparation, Vol. 1. Academic Press, New York, 1968 (Ch. 5).
Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы.— М.: Мир, 1973, гл. 6.
Wagner R. B., Zook H. D., Synthetic Organic Chemistry. John Wiley, New York, 1953 (Ch. 6).
Hickenbottom W. J., Reactions of Organic Compounds. Longmans, London, 1957 (Ch. IV).
Patai S., ed., Chemistry of the Ether Linkage. John Wiley, New York, 1966.
Catchpool J. F., «The Pauling Theory of General Anesthesia». In Rich A., Davidson N., eds., Structural Chemistry and Molecular Biology. W. H. Freeman, San Francisco, 1969 (p. 343).
Ferguson L. N., Organic Chemistry: A Science and an Art. Willard Grant, Boston, 1972 (Sec. 4.1, эфир и наркоз).

ГЛАВА 12

Smith K., «Preparation of Organoboranes: Reagents for Organic Synthesis», Chem. Soc. Rev., 3, 443 (1974).
Walker E. R. H., «The Functional Group Selectivity of Complex Hydride Reducing Agents», Chem. Soc. Rev., 5 : 23, 1976.
Carruthers W., Some Modern Methods of Organic Synthesis. Cambridge University Press, New York, 1971.
Ireland R. E., Organic Synthesis. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1969.
Doyle M. P., West C. T., eds., Stereoselective Reductions. Dowden, Hutchinson & Ross, Stroudsburg, Pa., 1976.
Пейн Ч., Пейн Л. Как выбирать путь синтеза органического соединения.— М.: Мир, 1973.
Sandler S. R., Karo W., Organic Functional Group Preparations. Academic Press, New York (a continuing series begun in 1968).
House H. O., Modern Synthetic Reactions, 2nd ed. W. A. Benjamin, Menlo Park, 1972.

ГЛАВА 13

Wheland G. W., Resonance in Organic Chemistry. John Wiley, New York, 1955.
Hamer J., ed., 1,4-Cycloaddition Reactions: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Syntheses. Academic Press, New York, 1967.
Органические реакции, сб. 4, М., ИЛ, 1951 (гл. 1 и 2, реакция Дильса — Альдера).
Wilson E. D., «Pheromones». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., Bio-Organic Chemistry. W. H. Freeman, San Francisco, 1968.
Jacobson M., Beroza M., «Insect Attractants». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., Bio-Organic Chemistry. W. H. Freeman, San Francisco, 1968.
Eglinton G., Calvin M., «Chemical Fossils». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds. Bio-Organic Chemistry. W. H. Freeman, San Francisco, 1968.
Hubbard R., Kropf A., «Molecular Isomers in Vision». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., Bio-Organic Chemistry. W. H. Freeman, San Francisco, 1968.
Natta G., «Precisely Constructed Polymers». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., Bio-Organic Chemistry. W. H. Freeman, San Francisco, 1968.
Khudairi A. K., «The Ripening of Tomatoes», American Scientist, 60 (6); 696, 1972.
Bentley R., Molecular Asymmetry in Biology, Vol. 2. Academic Press, New York, 1970 (Chs. 4 and 6).
Evans D. A., Green C. L., «Insect Attractants of Natural Origin», Chem. Soc. Rev., 2 : 75, 1973.

ГЛАВА 14

Лер Р., Марчанд А. Орбитальная симметрия в вопросах и ответах.— М.: Мир. 1976.
Hirsch J. A., Concepts in Theoretical Organic Chemistry. Allyn and Bacon, Boston, 1974 (Ch. 3).
Вудворд Р., Хоффман Р. Сохранение орбитальной симметрии.— М.: Мир, 1971.
Джилкрист Т., Сторр Р. Органические реакции и орбитальная симметрия.— М.: Мир, 1976.
Depuy C. H., Chapman O. L., Molecular Reactions and Photochemistry. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1972 (Ch. 6).
Volmer J. J., Service K. L., «Woodward-Hoffmann Rules: Electrocyclic Reactions», J. Chem. Ed., **45** : 214, 1968; «Woodward-Hoffmann Rules: Cycloaddition Reactions», J. Chem. Ed., **47**, 491 (1970).
Breslow R., Organic Reactions Mechanisms, 2nd ed. W. A. Benjamin, New York, 1969 (p. 256).
Coyle J. D., «The Photochemistry of Olefinic Compounds», Chem. Soc. Rev., **3**, 329 (1974).
Coxon J. M., Halton B., Organic Photochemistry. Cambridge, New York, 1974 (Chs. 2 and 4).
Fleming I., Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions. John Wiley, New York, 1976.

ГЛАВА 15

Hirsch J. A., Concepts in Theoretical Organic Chemistry. Allyn and Bacon, Boston, 1974 (Ch. 2).
Breslow R., «The Nature of Aromatic Molecules», Scientific American, **227** (2), 32 (1972).
Kekulé Centennial, Advances in Chemistry, Ser. No. 66. American Chemical Society, Washington, 1966.
Aromaticity, Special Publication No. 21. The Chemical Society, London, 1967.
Небензоидные ароматические соединения. Под ред. Гинсбурга Д. М.: ИЛ, 1963.
Ferguson L. N., Organic Molecular Structure. Willard Grant, Boston, 1975 (Chs. 5 and 6).
Blumer M., «Polycyclic Aromatic Compounds in Nature», Scientific American, **234** (3), 34 (1976).

ГЛАВА 16

Stock L. M., Aromatic Substitution Reactions. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1968.
Tomlinson M., An Introduction to the Chemistry of Benzenoid Compounds. Pergamon Press, New York, 1971 (Chs. 1—3).
Breslow R., Organic Reaction Mechanisms, 2nd ed. W. A. Benjamin, New York, 1969 (Ch. 5).
Berliner E., «Electrophilic Aromatic Substitution Reactions». In Cohen S. G., Streitwieser A., Jr., Taft R. W., eds., Progress in Physical Organic Chemistry, Vol. 2. John Wiley, New York, 1964.
de la Mare P. B. D., Ridd J. H., Aromatic Substitution: Nitration and Halogenation. Butterworths, London, 1959.
Norman R. O. C., Principles of Organic Synthesis. Barnes and Noble, New York, 1968 (Ch. 11).
Norman R. O. C., Taylor R., Electrophilic Aromatic Substitution in Benzenoid Compounds. Elsevier, New York, 1965.
Olah G., ed., Friedel-Crafts and Related Reactions. John Wiley, New York, 1963 (a four-volume set).
Hartshorn S. R., «Non-Conventional Electrophilic Aromatic Substitutions and Related Reactions». Chem. Soc. Rev., 3, 167 (1974).

ГЛАВА 17

Gutsche C. D., The Chemistry of Carbonyl Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1967.
Royals E. E., Advanced Organic Chemistry. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1956.
Patai S., ed., Chemistry of the Carbonyl Group. John Wiley, New York, 1965.
Hickenbottom W. J., Reactions of Organic Compounds. Longmans, London, 1957 (Ch. V).
Rinehart K. L., Jr., Oxidation and Reduction of Organic Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1973 (Ch. 6, восстановление карбонильных соединений до спиртов).
Jencks W. P., «Mechanism and Catalysis of Simple Carbonyl Group Reactions». In Cohen S. G., Steitwiser A., Jr., Taft R. W., eds., Progress in Physical Organic Chemistry, Vol. 2. John Wiley, New York, 1964.
House H. O., Modern Synthetic Reactions, 2nd ed. W. A. Benjamin, Menlo Park, 1972 (Ch. 2, восстановление карбонильных соединений гидридами металлов).
Косовер Э. Молекулярная биохимия.— М.: Мир, 1964 (разд. 2.13, пиридиннуклеотиды; разд. 1.6, трансаминирование).
Bronk J. R., Chemical Biology. Macmillan, New York, 1973 (Ch. 8, общий взгляд на клеточный метаболизм).

Steiner R. F., Life Chemistry. Von Nostrand, New York, 1968 (Ch. 9, метаболизм аминокислот).
Schepartz B., Regulation of Amino Acid Metabolism In Mammals. W. B. Saunders, Philadelphia, 1973.

ГЛАВА 18

Wheland G. W., Advanced Organic Chemistry, 3rd ed. John Wiley, New York, 1960 (Ch. 14, таутомерия и енолизация).
Norman R. O. C., Principles of Organic Synthesis. Barnes and Noble, New York, 1968 (Ch. 7, конденсации, катализируемые основаниями).
House H. O., Modern Synthetic Reactions, 2nd ed. W. A. Benjamin, Menlo Park, 1972 (pp. 459—478, α-halo ketones; Ch. 10, альдольная конденсация).
Косовер Э. Молекулярная биохимия.— М.: Мир, 1964 (разд. 2.3, енолизация и альдольная конденсация).
Reithel F. J., Concepts in Biochemistry. McGraw-Hill, New York, 1967 (Ch. 5, гликолиз и ферментативный гидролиз).
Джерасси К. Дисперсия оптического вращения.— М.: ИЛ, 1962.
Crabbe P., Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry. Holden-Day, San Francisco, 1965.

ГЛАВА 19

Hickenbottom W. J., Reactions of Organic Compounds. Longmans, London, 1957 (Chs. VI and VII).
Rinehart K. L., Jr., Oxidation and Reduction of Organic Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1973 (Ch. 7, взаимопревращения альдегидов и кетонов и производных карбоновых кислот).
Sonntag N. O. V., «Reactions of Aliphatic Acid Chlorides», Chem. Rev., 52, 237 (1953).
Bruice T. C., *Benkovic S.*, Bioorganic Chemistry, Vol. 1, W. A. Benjamin, New York, 1966 (Ch. 3, тиоэфиры).
Westheimer F. H., «Mechanism of Enzymic Decarboxylation». In Milligan O., ed., Bio-Organic Chemistry and Mechanism, Vol. XV of Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research, Houston, 1972.
Seymour R. B., Introduction to Polymer Chemistry. McGraw-Hill, New York, 1971.
Bachmann W. E., *Struve S. W.*, «The Arndt-Eistert Synthesis». In Adams R. et al., eds., Organic Reactions, Vol. 1. John Wiley, New York, 1942.
Bender M. L., «Mechanisms of Catalysis of Nucleophilic Reactions of Carboxylic Acid Derivatives», Chem. Rev., 60, 53 (1960).

ГЛАВА 20

Bergmann E. D., *Ginsburg D.*, *Pappo R.*,, «The Michael Reaction». In Adams R. et al., eds., Organic Reactions, Vol. 10, John Wiley, New York, 1959.
Hauser C. R., *Hudson B. E.*, «The Acetoacetic Ester Condensation». In Adams R. et. al., eds., Organic Reactions, Vol. 1. John Wiley, New York, 1942.
Johnson J. R., «The Perkin Reaction». In Adams R. et al., eds., ibid.
Bruson H. A., «Cyanoethylation». In Adams R. et al., eds. Organic Reactions, Vol. 5. John Wiley, New York, 1949.
House H. O., Modern Synthetic Reactions, 2nd ed. W. A. Benjamin, Menlo Park, 1972 (Ch. 9, алкилирование активных метиленовых групп; pp. 671—709, реакция Реформатского; pp. 682—709, реакция Виттига).
Maercker A., «The Wittig Reactions». In Adams R. et al., eds., Organic Reactions, Vol. 14, John Wiley, New York, 1965.
Bruice T. C., *Benkovic S.*, Bioorganic Mechanisms, Vol. 1. W. A. Benjamin, New York, 1966 (Ch. 4, гидратация и специфичность; обсуждение стадий цикла Кребса и родственных процессов).
Bronk J. R., Chemical Biology. Macmillan, New York, 1973, (pp. 347—361, цикл Кребса).
McGilvery R. W., Biochemical Concepts. W. B. Saunders, Philadelphia, 1975 (Ch. 12).
Crabbe P., «Prostaglandins: Production and Prospects», Chemistry in Britain, 11, 132 (1975).
Horton E. W., «Prostaglandins — Tomorrow's Drugs», Chem. Soc. Rev., 4, 589 (1975).

ГЛАВА 21

Sandler S. R., *Karo W.*, Organic Functional Group Preparation. Academic Press, New York, 1968 (Ch. 13).
Paquette L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. W. A. Benjamin, New York, 1968.

Cook A. G., Enamines: Synthesis, Structure and Reactions. Marcel Dekker, New York, 1969.
Smith P. A. S., The Organic Chemistry of Open-Chain Nitrogen Compounds. W. A. Benjamin, New York, 1966 (two volumes). Гетероциклические соединения. Под ред. Эльдерфильда Р., т. 1 (М. ИЛ, 1953), т. 2 (М., ИЛ, 1954), т. 3 (М., ИЛ, 1954), т. 4 (М., ИЛ. 1955), т. 5 (М., ИЛ, 1961), т. 6 (М., ИЛ, 1960), т. 7 (М., Мир, 1965).
House H. O., Modern Synthetic Reactions, 2nd ed. W. A. Benjamin, Menlo Park, 1972 (pp. 570—586, енамины).
Manske R. H. F., *Holmes H. L.*, The Alkaloids. Vols. 1—9. Academic Press, New York, 1950—1967.
Ferguson L. N., Organic Chemistry: A Science and an Art. Willard Grant, Boston, 1972 (pp. 44—51, амины как яды).
Farnsworth N. R., «Hallucinogenic Plants», Science, **162**, 1086 (1968).
Hammond A. L., «Narcotic Antagonists: New Methods to Treat Heroin Addiction», Science, **173**, 503 (1971).

ГЛАВА 22

Sandler S. R., *Karo W.*, Organic Functional Group Preparation. Academic Press, New York, 1968 (Chs. 14—16, ароматические азотсодержащие соединения)
Zollinger H., Azo and Diazo Chemistry. John Wiley, New York, 1961.
Crampton M. R., «Meisenheimer Complexes». In Gold V., ed., Advances in Physical Organic Chemistry, Vol. 7. Academic Press, New York, 1969.
Hoffmann R. W., Dehydrobenzene and Cycloalkynes. Academic Press, New York, 1967.
Fields E. K., *Meyerson S.*, «Mechanism of Formation and Reactions of Arynes at High Temperatures». In Gold V., ed., Advances in Physical Organic Chemistry. Vol. 6. Academic Press, New York, 1968.

ГЛАВА 23

Sandler S. R., *Karo W.*, Organic Functional Group Preparation. Academic Press, New York, 1968 (Ch. 4).
Косовер Э. Молекулярная биохимия.—М.: Мир, 1964 (разд. 2.14, флавины; разд. 1.3, окисление).
Reithel F. J., Concepts in Biochemistry. McGraw-Hill, New York, 1967 (Ch. 3, митохондрии и биологическое окисление; Ch. 28, металлопорфирины).
McGilvery R. W., Biochemical Concepts. W. B. Saunders, Philadelphia, 1975 (Ch. 11).

ГЛАВА 24

Senning A., ed., Sulfur in Organic and Inorganic Chemistry, Vols. 1—3. Marcel Dekker, New York, 1972.
Reid E. E., Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Vols. 1—5. Chemical Publishing Co., New York, 1958—1963.
Янг Л., *Моу Дж.* Метаболизм соединений серы.— М.: ИЛ, 1961.
House H. O., Modern Synthetic Reactions, 2nd ed. W. A. Benjamin, Menlo Park, 1972 (pp 709—733, илиды серы).
Martin D., *Hauthal H. G.*, Dimethyl Sulfoxide, tr. E. S. Halberstadt. John Wiley, New York, 1975.
Oae S., ed., Organic Chemistry of Sulfur. Plenum Press, New York, 1977.
Block E., Reactions of Organosulfur Compounds. Academic Press, New York, 1978.
Trost B. M., *Melvin L. S.*, *Jr.*, Sulfur Ylides. Academic Press, New York, 1975.
Goldstein A., *Aronow L.*, *Kalman S. M.*, Principles of Drug Action. Harper and Row, New York, 1969 (Ch. 12, отбор лекарственных препаратов для клинического применения).
Кирби А., *Уоррен С.* Органическая химия фосфора.— М.: Мир, 1971.
Хадсон Р. Структура и механизм реакций фосфорорганических соединений.— М., Мир, 1967.
Quin L. D., «The Natural Occurrence of Compounds with the Carbon-Phosphorus Bond». In Grayson M., Griffith E. J., eds., Topics in Phosphorus Chemistry, Vol. 4. John Wiley, New York, 1967.
Косовер Э. Молекулярная биохимия.— М.: Мир, 1964 (разд. 2.15, фосфаты).
Bruice T. C., *Benkovic S.*, Bioorganic Chemistry, Vol. 2. W. A. Benjamin, New York, 1966 (Chs. 5—7, эфиры фосфорной кислоты).

ГЛАВА 25

Barker R., Organic Chemistry of Biological Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1971 (Ch. 4).
Kaldor G., Physiological Chemistry of Proteins and Nucleic Acids in Mammals. W. B. Saunders, Philadelphia, 1969.

Rich A., *Davidson N.*, eds., Structural Chemistry and Molecular Biology. W. H. Freeman, San Francisco, 1968 (first two sections, «The Structure of Proteins» and «The Chemistry of Proteins»).
Kopple K. D., Peptides and Amino Acids. W. A. Benjamin, New York, 1966.
Bentley R., Molecular Asymmetry in Biology, Vol. 2. Academic Press, New York, 1970 (Ch. 5, Sec. III, конфигурации аминокислот).
Reithel F. J., Concepts in Biochemistry. McGraw-Hill, New York, 1967 (Chs. 11—15, 20—24).
Bronk J. R., Chemical Biology. Macmillan, New York, 1973 (Ch. 3).
Scheraga H. A., «Calculations of Conformations of Polypeptides». In Gold V., ed., Advances in Physical Organic Chemistry, Vol. 6. Academic Press, New York, 1968.
Doty P., «Proteins». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., Bio-Organic Chemistry. W. H. Freeman, San Francisco, 1968.
Stein W. H., *Moore S.*, «The Chemical Structure of Proteins», In Calvin M., Jorgensen M. J., eds.. ibid.
Neurath H., «Protein-Digesting Enzymes». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., ibid.
Collier O. J., «Kinins». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., ibid.
Thompson E. O. P., «The Insulin Molecule». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., ibid.
Stroud R. M., «A Family of Protein-Cutting Proteins», Scientific American, **231** (1), 74, (1974).
Ленинджер А. Биохимия.— М.: Мир, 1977.

ГЛАВА 26А И 26Б

Barker R., Organic Chemistry of Biological Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1972 (Ch. 5).
Shreeve W. W., Physiological Chemistry of Carbohydrates in Mammals. W. B. Saunders, Philadelphia, 1974 (Ch. 1).
Bronk J. R., Chemical Biology. Macmillan, New York, 1973 (Ch. 2).
Bassham J. A., «The Path of Carbon in Photosynthesis». In Calvin M., Jorgensen M. J., eds., Bio-Organic Chemistry, W. H. Freeman, San Francisco, 1968.
Kretchmer N., «Lactose and Lactase», Scientific American, **227** (4), 70 (1972).
Nordsick F. W., «The Sweet Tooth», American Scientist, **60** (1), 41 (1972).
Hall F. K., «Wood Pulp», Scientific American, **230** (4), 52 (1974).
Sharon N., «Glycoproteins», Scientific American, **230** (5), 78 (1974).
Kennedy J. F., «Chemical Aspects of Glycoproteins, Proteoglycans and Carbohydrate Protein Complexes of Human Tissues», Chem. Soc. Rev., **2**, 355 (1973).
Pigman W. W., *Horton D.*, The Carbohydrates. Academic Press, New York, 1970. (The first in a several-volume treatise.)
Isbell H. S., «The Haworth-Hudson Controversy and the Development of Haworth's Concepts of Ring Conformation and of Neighboring Group Effects», Chem. Soc. Rev., **3**: 1 (1974).
Crammer B., *Ikan R.*, «Properties and Syntheses of Sweetening Agents», Chem. Soc. Rev., **6**: 431 (1977). (Соединения, иные, чем углеводы.)

ГЛАВА 27

Barker R., Organic Chemistry of Biological Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1971 (Ch. 8).
Spencer J. H., The Physics and Chemistry of DNA and RNA. W. B. Saunders, Philadelphia, 1972.
Reithel F. J., Concepts in Biochemistry. McGraw-Hill, New-York, 1967 (Chs. 17—20).
Kaldor G., Physiological Chemistry of Proteins and Nucleic Acid in Mammals. W. B. Saunders, Philadelphia, 1969.
Kosower E. M., Molecular Biochemistry. McGraw-Hill, New York, 1962 (Sec. 1.7, пурины и пиримидины).
Tatum E. L., «Molecular Biology, Nucleic Acids and the Future of Medicine», In Lyght, C. E., ed., Reflections on Research and the Future of Medicine. McGraw-Hill, New York, 1967.
Calvin M., «Chemical Evolution», American Scientist, **63** (2), 169 (1975).
Asimov I., The Genetic Code. Signet Books, New Vork, 1962.
Уотсон Д. Двойная спираль. Воспоминания об открытии структуры ДНК.— М.: Мир. 1969.

ГЛАВА 28

Сильверстейн Р., *Басслер Г.*, *Моррил Т.* Спектрофотометрическая идентификация органических соединений.— М.: Мир, 1977.
Nakanischi K., *Solomon P. H.*, Infrared Absorption Spectroscopy, 2nd ed. Holden-Day, San Francisco, 1977.

Conley R. T., Infrared Spectroscope, 2n ed. Allyn and Bacon, Boston, 1972.
Pasto D. J., *Johnson C. R.*, Organic Structure Determination. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1969 (Ch. 3, УФ-спектроскопия; Ch. 4, ИК-спектроскопия; Ch. 8, масс-спектрометрия).
Jaffé H. H., *Orchin M.*, Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscope. John Wiley, New York, 1962.
Schrader S. R., Introductery Mass Spectrometry. Allyn and Bacon, Boston, 1971.
McLafferty F. W., Interpretation of Mass Spectra, 2nd ed. W. A. Benjamin, Reading, 1973.
Bentley T. W., *Johnstone R. A. W.*, «Mechanism and Structure in Mass Spectrometry: A. Comparison with Other Chemical Processes». In Gold V., ed., Advances in Physical Organic Chemistry, Vol. 8. Academic Press, New York, 1970.
Fitch R. T., Infrared Spectroscopy. Kalmia Co., Concord, MA (four slide-tape self-study sets).
Pavia D. L., *Lampman G. M.*, *Kriz G. S.*, *Jr.*, Introduction to Spectroscopy. W. B. Saunders, Philadelphia, 1979.

ГЛАВА 29

Сильверстейн Р., *Басслер Г.* *Моррил Т.* Спектрофотометрическая идентификация органических соединений.— М.: Мир, 1977.
Jackman L. M., *Sternhell S.*, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd ed. Pergamon Press, New York, 1969.
Bible R. H., *Jr.*, Interpretation of NMR Spectra, an Empirical Approach. **Plenum Press,** New York, 1965.
Paudler W. W., Nuclear Magnetic Resonance. Allyn and Bacon, Boston, 1971.
Pasto D. J., *Johnson C. R.*, Organic Structure Determination, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1969 (Ch. 5).
Cudby M. E. A., *Willis H. A.*, «The Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Polymers». In Mooney E. F., ed., Annual Reports on NMR Spectroscopy, Vol. 4. Academic Press, New York, 1971.
James T. L., Nuclear Magnetic Resonance in Biochemistry. Academic Press, New York, 1975.
Breitmaier E., *Voelter W.*, ^{13}C NMR Spectroscopy. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1974.
Драго Р. Физические методы в химии. В 2 томах.— М.: Мир, 1980 (гл. 7 и 8).
Stothers J., Carbon-13 NMR Spectroscopy. Academic Press, New York, 1972.
Леви Г., *Нельсон Г.* Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13 для химиков-органиков.— М.: Мир, 1975.

ОТВЕТЫ НА НЕКОТОРЫЕ ЗАДАЧИ

ГЛАВА 1

3. д) доказали, что электроны обладают магнитным моментом, зависящим от ориентации спина относительно осей; ж) описал атомные частицы, их массу и энергию, исходя из волновых свойств, и сформулировал «волновое уравнение»; з) разработал наиболее общепринятую шкалу электроотрицательности.

5. Внешние электроны в атомах углерода и кремния различаются только основными квантовыми уровнями ($n = 2$ для C и $n = 3$ для Si).

6. а) 16,00; б) 10,80; в) 14,01.

9. Легче всего отщепляется электрон, который наиболее экранирован, т. е. удален от ядра. Согласно правилам заполнения, «последний» электрон не обязательно должен отстоять дальше всего от ядра.

10. Для данного квантового уровня электроотрицательность тем больше, чем выше проникновение; проникновение s-орбиталей больше, чем p-орбиталей (рис. 1-2).

13. Электроотрицательная часть написана справа как для простых молекул (например, NaCl и $CaCO_3$), так и для сложных анионов (например, $CrO_4^{2\ominus}$).

ГЛАВА 2

2. Порядок устойчивости: He $>$ $He_2^{\oplus}$ $>$ He_2.

3. NO содержит неспаренный электрон (на π^*-орбитали); CO не содержит неспаренного электрона.

4. а) B 3; C 4; N 5; O 6; F 7; Cl 7. б) B 2; C 2; N 2; O 2; F 2; Cl 10.

6. а) :B̈r—B̈r: б) $H_2C{=}CH_2$ в) :C̈l—C≡C—C̈l:

7. Анионы: а и л; катионы: б, в, д и к.

11. а) Тригональная (плоская); б) диагональная (линейная); в) 4; г) 4; д) 4; е) 1; ж) 2; з) 4; и) 2; к) 109,5°; л) 180°.

12. Основания Льюиса; они содержат несвязанные пары электронов.

13. Основания Льюиса передают два электрона одному атому, образуя ковалентную связь.

14. а) $H_2C{=}CH_2$ б) CH_4 (H—C—H с H сверху и снизу) в) $H_2C{=}CH$—F̤: г) $(CH_3)_3N^{\oplus}$—Ö:$^{\ominus}$

а—в) из-за минимального разделения зарядов; г) другая структура имеет 10 электронов вокруг атома азота.

ГЛАВА 3

1. Бесконечное число, так как каждая точка на кривой представляет собой конформацию.

3. В и Д являются зеркальными изображениями друг друга (одинаковая энергия, сходная геометрия). Г — переходное состояние между ними.

5. а) 1) Бутан (бутан); 2) 2,3-диметилбутан (гексан); 3) 4-этил-2,6-диметилгептан ундекан); 4) 2,2,3,3-тетраметилпентан (нонан).

6. $K = 10^{156}$ при T = 25 °C.

8. N_2 и различные количества $\left(\begin{array}{c} CN \\ | \\ CH_3-C- \\ | \\ CH_3 \end{array}\right)_2$, $\begin{array}{c} CN \\ | \\ CH_3-C=CH_2 \end{array}$ и $\begin{array}{c} CN \\ | \\ CH_3-C-CH_3, \\ | \\ H \end{array}$

образующихся из $\begin{array}{c} CN \\ | \\ CH_3-C\cdot \\ | \\ CH_3 \end{array}$

9. $(CH_3)_4C$.

10. а) CH_3I; б) CH_3CH_2I; в) $CH_3CH_2CH_2I$.

ГЛАВА 4

1. а) плоскость, проходящая через центр и клапан; б) вертикальная плоскость, проходящая через черенок; в) точка в центре или любая плоскость, проходящая через центр; г) плоскость, проходящая через центр ленты параллельно краю рулона; д) плоскость, проходящая вдоль длины через центр мела; е) плоскость, проходящая через стекло и нить накаливания через центр.

2. а, в, г, е, ж, з, и, л.

4. б, г, и.

5. а) 0,083 г на 1 дм; б) 0,042 г на 2 дм.

6. а) $\begin{array}{c} H \\ Cl-\!\!\!+\!\!\!-D \\ CH_3 \end{array}$ в) $\begin{array}{c} H \\ D-\!\!\!+\!\!\!-Cl \\ CH_3 \end{array}$ д) $\begin{array}{c} H \\ Br-\!\!\!+\!\!\!-CH_3 \\ D \end{array}$

7. а) $\begin{array}{c} Cl \\ CH_3-C-Br \\ H \end{array}$ б) $\begin{array}{c} Br \\ CH_3-C-Cl \\ H \end{array}$ в) $\begin{array}{c} Cl \\ Br-C-CH_3 \\ H \end{array}$

г) $\begin{array}{c} Br \\ H-C-Cl \\ CH_3 \end{array}$ д) $\begin{array}{c} H \\ Cl-C-Br \\ CH_3 \end{array}$

8. а) Br > Cl > H; б) I > S > N; в) $^3H > {}^2H > {}^1H$

9. в) $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3 > -C(CH_3)_2CH_2CH_3 > -CH(CH_3)CH_2CH_3$

10. в) $-OCH_3 > -CH_2SH > -CH_2OCH_3 > -CH_2OH$

г) $-C\begin{array}{l} \!\!\!/\!\!/ O \\ \!\!\!\backslash OCH_3 \end{array} > -C\begin{array}{l} \!\!\!/\!\!/ O \\ \!\!\!\backslash OH \end{array} > -CH(OCH_3)_2$

12. Задача 4.6: а) S; б) R; в) R; г) S; д) R; е) S; ж) R; з) R. Задача 4.7. а) S; б) S; в) R; г) S; д) R; е) S

14. а) D,L; б) *мезо*; в) D,L; г) *эритро*; д) *трео*; е) *эритро*.

16. а) Cl—C(H)(H)(Br) б) Cl—C(H)(CH₃)(CH₃) в) Cl—C(H)(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)

а) 2; б) 5; ж) 17.

18. а) 2; б) 5; ж) 17.

ГЛАВА 5

1. а) Рацемизации не происходит; присутствует только одна молекула.

$$\text{H, I, CH}_3\text{, CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow{I^\ominus} \text{H, CH}_3\text{, CH}_3\text{CH}_2\text{, I}$$

2. $\begin{matrix}R{-}Cl\\R{-}Cl\end{matrix} + I^\ominus \longrightarrow \begin{matrix}S{-}I\\R{-}Cl\end{matrix} + Cl^\ominus \longrightarrow \begin{matrix}S{-}I\\S{-}Cl\end{matrix} + Cl^\ominus \longrightarrow \begin{matrix}R{-}Cl\\S{-}Cl\end{matrix} + I^\ominus$

3. (2R,3R)-2-Хлор-3-метилпентан (*эритро*) $\xrightarrow{Cl^\ominus}$ (2S,3R)-2-хлор-3-метилпентан (*трео*). Реакция S_N2 приводит к обращению конфигурации только при атоме C2; рацемизация не происходит. Да, соединение обладает оптической активностью благодаря атому C3.

8. а) (±)-$CH_3CHCl(CH_2)_5CH_3$; б) (±)-$CH_3CHI(CH_2)_5CH_3$;
в) (±)-$CH_3CHSH(CH_2)_5CH_3$; г) (±)-$CH_3CH(\overset{\oplus}{N}H_3)(CH_2)_5CH_3\ I^\ominus$;
д) (±)-$CH_3CH(CH_2COCH_3)(CH_2)_5CH_3$;

е) CH_3—C(H)((CH₂)₅CH₃)—$\overset{R}{O}CH(CH_3)CH_2CH_3$ и CH_3—C(H)(—(CH₂)₅CH₃)—$\underset{R}{OCH(CH_3)CH_2CH_3}$;

ж) CH_3—C(H)((CH₂)₅CH₃)—$\overset{S}{O}CH(CH_3)CH_2CH_3$ и CH_3—C(H)(—(CH₂)₅CH₃)—$\underset{S}{OCH(CH_3)CH_2CH_3}$;

з) $\overset{\oplus}{C}H_3\overset{*}{C}H[\overset{\oplus}{O}CH(CH_3)CH_2CH_3](CH_2)_5CH_3$ с конфигурациями (R,R), (R,S), (S,R) и (S,S).

9. а) $—S(O)_2CH_3$ отщепляется в виде $^\ominus OS(O)_2CH_3$; б) $—OS(O)_2OCH_3$ отщепляется в виде $^\ominus OS(O)_2OCH_3$, но может снова вступать в реакцию

$$^\ominus OS(O)_2OCH_3 + Nu^\ominus \rightarrow CH_3Nu + SO_4^{2\ominus}$$

в) $—\overset{\oplus}{O}H_2$ отщепляется в виде H_2O; г) $—\overset{\oplus}{O}(CH_3)_2$ отщепляется в виде CH_3OCH_3, а $—\overset{\oplus}{O}(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ — в виде $CH_3OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$;

11. а) $CH_3O^{\ominus} + CH_3Cl$; б) $CH_3I + Cl^{\ominus}$; в) $CH_3Br + HS^{\ominus}$; л) $CH_3I + (CH_3)_2N^{\ominus}$; м) $CH_3CH_2I + HC \equiv C^{\ominus}$; н) $C_6H_5CH_2OS(O)_2CH_3 + C_6H_5CO_2^{\ominus}$.

12. *а)* $(CH_3)_3COH + HCl \rightarrow (CH_3)_3CCl + H_2O$

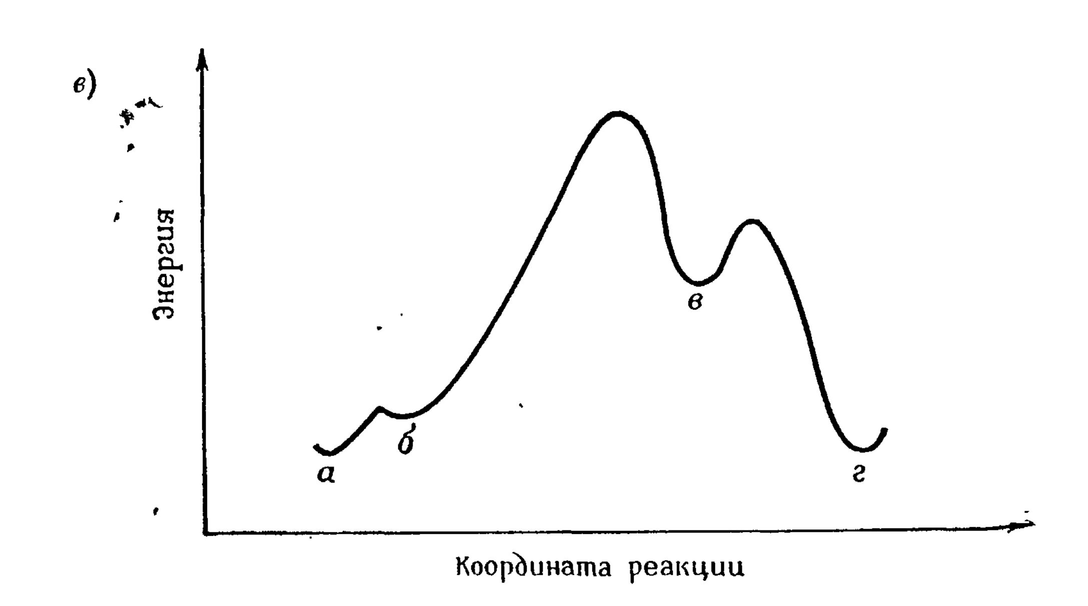
б)

$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\ddot{O}-H \;+\; H-\ddot{Cl}: \longrightarrow CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{\ddot{O}}\begin{smallmatrix}H\\H\end{smallmatrix} \quad :\ddot{Cl}:^{\ominus}$$

$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{\ddot{O}}H_2 \longrightarrow CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C^{\oplus}}} + H_2O$$

$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C^{\oplus}}} \;\; :\ddot{Cl}:^{\ominus} \longrightarrow CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\ddot{Cl}:$$

в)



а: $(CH_3)_3COH + HCl$

б: $(CH_3)_3C\overset{\oplus}{O}H_2 + Cl^{\ominus}$

в: $(CH_3)_3\overset{\oplus}{C} + H_2O + Cl^{\ominus}$

г: $(CH_3)_3CCl + H_2O$

г) образование *трет*-бутил-катиона; д) $v = k[(CH_3)_3C\overset{\oplus}{O}H_2]$;
е) нет. Хлорид-ион не участвует в лимитирующей стадии.

18. а) Чтобы стабилизировать ион анилиния, у ядра атома азота должны были бы находиться десять электронов. б) Нет. В то время как у бензил-катиона имеется атом углерода, содержащий меньше восьми внешних электронов, ни один из атомов анилиний-иона не является электронодефицитным.

19. а) $CH_3\overset{\oplus}{C}CH_3CH_2CH_3$; б) $(CH_3)_2\overset{\oplus}{C}CH(CH_3)_2$; в) $CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{\oplus}{C}(CH_3)C(CH_3)_3$;
г) $CH_2{=}CH\overset{\oplus}{C}HCH_2CH_2CH_3$;

20. Атака на кислород приводит к частице с разделенными зарядами. В случае атаки на углерод этого не происходит.

$$CH_3-\ddot{\underset{..}{O}}-\overset{\oplus}{C}H_2 \longleftrightarrow CH_3-\overset{\oplus}{\underset{..}{O}}{=}CH_2$$

$$CH_3-\overset{\oplus}{\ddot{O}}{=}CH_2 \;\; \ddot{Nu}^{\ominus} \longrightarrow CH_3-\underset{Nu}{\overset{\oplus}{\ddot{O}}}-\overset{..\ominus}{C}H_2$$

22. а) $CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} CH_3Cl$ (используется в стадии „б" через стадию „ж")

б) $CH_3Cl \xrightarrow[H_2O]{KOH} CH_3OH$

в) $CH_3Cl \xrightarrow[C_2H_5OH]{KSH} CH_3SH$

г) $CH_3Cl \xrightarrow[C_2H_5OH]{KSCH_3} CH_3SCH_3$

ГЛАВА 6

2. В реакции β-элиминирования образуется больше связей. Если принять, что энергия активированного комплекса связана с энергией продуктов, активированный комплекс для β-элиминирования должен обладать меньшей энергией, чем активированный комплекс для α-элиминирования. Следовательно, $E_{акт}$ будет ниже в реакции β-элиминирования.

4. *транс*-Элиминирование.

5. а) по Гофману; б) по Зайцеву; в) по Гофману.

6. $-\overset{+}{O}H_2$ переносит протон на основание.

8. а) $CH_3CH_2Br + OH^{\ominus}$, б) $CH_3CHClCH_3 + OH^{\ominus}$; в) $(CH_3)_2CHCH_2Br + OH^{\ominus}$; г) $CH_3CH_2CHClCH_2CH_3 + OH^{\ominus}$; д) $CH_3CH_2CHClCH_3 + OH^{\ominus}$; е) $(CH_3)_2CHC(CH_3)_2\overset{+}{S}(CH_3)_2 + OH^{\ominus}$; ж) $(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3 + OH^{\ominus}$. Растворителем в реакциях а—д является этанол. Поскольку нагревание ускоряет все реакции элиминирования, достаточно нагреть соль, чтобы пошли реакции е и ж.

10. а) $CH_3CH{=}CH_2$; б, в и г) $CH_3CH{=}CHCH_3$(*транс* > *цис*) > $CH_3CH_2CH{=}CH_2$.

11.

$$\text{H–O–C(X)} \;(+\,{:}B^{\ominus}) \rightleftharpoons {:}\ddot{O}{:}^{\ominus}\text{–C(X)} \longrightarrow \text{–C(=O)–} + X^{\ominus}$$

или

$$\text{H–O–C(X)} \;(+\,{:}B^{\ominus}) \longrightarrow \text{–C(=O)–} + BH + \ddot{X}^{\ominus}$$

13. $C_6H_5CH_2Br + C_6H_5CH_2MgBr \xrightarrow{S_N2} C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5$

14. в) $(CH_3)_3CH + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} (CH_3)_3CCl \xrightarrow[эфир]{Mg} (CH_3)_3CMgCl \xrightarrow{D_2O}$

16. а) $CH_3MgCl + HgCl_2$; г) $(CH_3)_3CCH_2CH_2MgCl + CdCl_2$.

17. д) $CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \xrightarrow{Li} \xrightarrow{CuCl}$ е) $C_2H_6 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \xrightarrow{Li} \xrightarrow{CuCl}$ ж) $CH_3Cl + Li[(C_2H_5)_2Cu]$ з) $CH_3CH_2Cl + Li[C_2H_5]_2Cu]$; и) $CH_3CH_2CH_3$ (из стадии «ж») + $Cl_2 \xrightarrow{h\nu}$

ГЛАВА 7

1. ж) Бициклическая з) Моноциклическая, алкен

ж) C_9H_{16} (бицикло-структура)

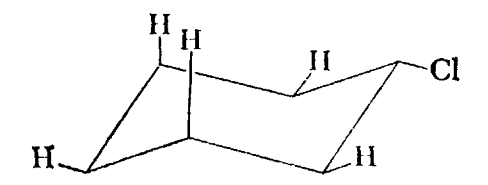
з) C_8H_{12} (винилциклогексен)

л) Конденсированный бициклический гетероцикл.

3. а) 8; б) 0.

5. е) Показаны атомы водорода, находящиеся в *цис*-положении по отношению к атому хлора.

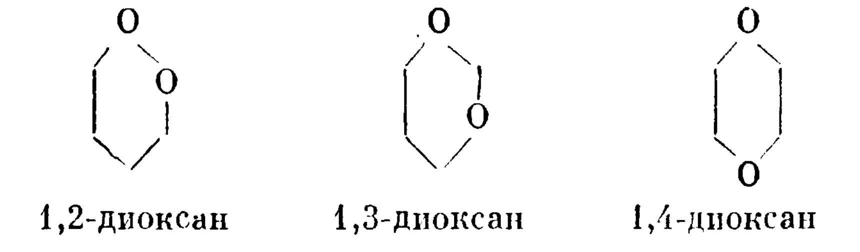
ж) Показаны атомы водорода, находящиеся в *транс*-положении по отношению к атому хлора.



6. Пары а — и исключаются.

7. а) 2-Метилтетрагидрофуран; б) 2,2-диметилтетрагидрофуран; в) 2,3,3-триметилтетрагидрофуран; г) 2-метил-2-этилморфин; д) 4,4-дихлор-3-метил-3-изопропилпиперидин.

8. а) Три (написаны ниже).



б) 1,2-диоксан; слабая связь O—O.

11. Реактивы Гриньяра обладают основными свойствами и отщепляют протон от фрагмента N—H у пиперидина.

14.

16. *транс*-1,3-Ди-*трет*-бутилциклогексан содержал бы аксиальную *трет*-бутильную группу, если бы цикл имел форму кресла.

18.

а) 3R; 7R; 12S; б) 5α.

20. а) Длина всех мостиковых связей одинакова. б) А — это S при атоме C, несущем Cl; Б — это R при этом же атоме углерода.

23. Реакция типа E1, дающая наиболее устойчивый алкен.

25. г)

ГЛАВА 8

1. 1,2-Пропадиен.

2. а) (E)-3-Метил-2-трифторметил-2-пентен; б) 1-хлор-2-метилциклогексен (E, но можно и не указывать, так как для цикла возможна лишь эта конфигурация).

4. а) $\overset{-3}{H_3C}-\overset{-1}{CH}=\overset{-2}{CH_2}$; б) $\overset{-3}{H_3C}-\overset{-2}{CH_2}-\overset{-1}{CH}=\overset{-2}{CH_2}$; в) $\overset{-3}{H_3C}-\overset{-1}{CH}=\overset{-1}{CH}-\overset{-3}{CH_3}$; г) $\overset{-1}{Cl}-\overset{-1}{CH_2}-\overset{-1}{CH}=\overset{-1}{CH}-\overset{-3}{CH_3}$ Все атомы водорода имеют степень окисления +1.

7. а) Бутан; 1,2-дидейтеробутан; б) бутан; D,L-2,3-дидейтеробутан

8. а) $CH_3CH=CH_2$; б) $CH_3CH_2CH=CH_2$ или $CH_3CH=CHCH_3$; в) $(CH_3)_2CHCH=CH_2$; г) $(CH_3)_3CCH_2CH=CH_2$ или $(CH_3)_3CCH=CHCH_3$.

11. Возьмите B_2H_6 и RCO_2D. Это приведет к присоединению HD, а не HH или DD.

15. Из *цис*-2-бутена образуется DL-2,3-дибромбутан, а из *транс*-2-бутена — *мезо*-2,3-дибромбутан. Идентифицируйте продукты при помощи газовой хроматографии.

16. а) Открытый карбокатион должен обладать свободным вращением; б) открытый карбокатион должен иметь самый большой положительный заряд на наименее симметричном атоме углерода; в) наибольший для симметричного иона, наименьший — для открытого; г) некоторое количество *цис*-аддукта может образоваться в случае открытого иона; д) одно и то же для симметричного иона, а наибольшее различие для открытого карбокатиона.

18.

а) CH_3CHICH_3

б) CH_3, $OS(O)_2OH$

в) $CH_3CH_2CHClCH_2CH_3$ и $CH_3CH_2CH_2CHClCH_3$

г) $(CH_3)_3CBr$

д) CH_3, $OS(O)_2OH$, H_3C

20. а) $CH_3CHOHCH_2CH_3$; б) $CH_3CH_2CHOHCH_3$; в) $C_6H_5CHOHCH_3$.

21. Для образования **Г** требуется богатый энергией первичный карбокатион. Соединение **Б** возникает после миграции метильной группы.

26. Продукты в случае OsO_4 и $KMnO_4$ одинаковы (после обработки).
а) $CH_3CHOHCH_2OH$; б) $HOCH_2CHOHCH_2CH_3$; в) (2S,3R)-$HOCH_2CHOH{-}CHClCH_3$ + + (2R,3R)-$HOCH_2CHOHCHClCH_3$ (неодинаковые количества); г) (2S,3S)-$HOCH_2CHOHCHClCH_3$ + (2R,3S)-$HOCH_2CHOHCHClCH_3$;

д) OH, OH

е) HO, HO, CH_3 H + HO, HO, CH_3 H

ж) OH, OH, CH_3 H + OH, OH, CH_3 H

27. а) $CH_3CO_2H + CO_2$; б) $CH_3CH_2CO_2H + CO_2$; в) (R)-$CH_3CHClCO_2H + CO_2$;

29. а) $CH_3CH{=}CHCH_3$ (E или Z); в) $CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$ (E или Z).

30. $CH_3CH_2CH_2CH_3$ ($2CH_3CH_2\cdot$) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ ($CH_3CH_2\cdot + CH_3CH_2CH_2\cdot$) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ($2CH_3CH_2CH_2\cdot$) $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ [$(CH_3)_2CH\cdot + CH_3CH_2\cdot$] $(CH_3)_2CHCH(CH_3)_2$ [$2(CH_3)_2CH\cdot$] $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_3$ [$(CH_3)_2CH\cdot + CH_3CH_2CH_2\cdot$]

32. а) $CH_2{=}CH_2 + IZnCH_2I \longrightarrow$

б) $+ CH_2N_2 \xrightarrow[\text{жидкая фаза}]{h\nu}$

в) $\overset{H}{\underset{H_3C}{}}C{=}C\overset{H}{\underset{CH_2CH_3}{}} + CH_2N_2 \xrightarrow[\text{жидкая фаза}]{h\nu}$

ГЛАВА 9

1. а) Пропин; б) 1-дейтеропропин; в) 1,3,3,3-тетрадейтеропропин (пердейтеропропин); г) 3-хлорпропин (пропаргилхлорид); д) фенилацетилен (этинилбензол).

6. При взаимодействии с $NaNH_2$ только 1-бутин даст соль (с выделением аммиака); 1-бутен обесцвечивает Br_2/CCl_4. Октан не реагирует ни с одним из таких двух реактивов.

8. а) Метан; б) $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}C^{\ominus}\ Mg^{\oplus}Br$.

9. а) $Ag(NH_3)_2^{\oplus}$; б) $Ag(NH_3)_2^{\oplus}$; в) Br_2/CCl_4 или $MnO_4^{\ominus}$; г) $Ag(NH_3)_2^{\oplus}$ или $MnO_4^{\ominus}$.

10. а) $Br_2/h\nu$, а затем KOH/C_2H_5OH; б) этен (полученный выше в пункте а) $+ Br_2/CCl_4$, а затем $NH_2^{\ominus}$.

13. а) *мезо*-2,3-Дихлорбутан; б) D,L-2,3-дихлорбутан; в) (E)-2,3-дихлорпентен.

14. г) $CH_3C{\equiv}CH \xrightarrow{HBr} \xrightarrow[\text{ТГФ}]{Mg} \xrightarrow{H_2O}$

д) $CH_3CH{=}CH_2$ (из стадий г) $\xrightarrow{Cl_2}$

15. $H_3C{-}\overset{\oplus}{\underset{Br}{C}}{-}\overset{H}{\underset{D}{C}}{-}D \longleftrightarrow H_3C{-}\underset{\underset{Br^{\oplus}}{\|}}{C}{-}\overset{H}{\underset{D}{C}}{-}D$

17. $(H_3C)_2C{=}C(OH)CH_3 + H^{\oplus} \longrightarrow H{-}C(CH_3)_2{-}C({=}O)CH_3 + H^{\oplus}$

20. а) $CH_3CH_2CHBr_2$; б) $CH_3CHBrCH_2Br$; в) $CH_3CBr_2CH_3$; г) $CH_3CH_2CHBr_2$.

21. Они конфигурационно неустойчивы.

24. а) Только $CH_3(CH_2)_3CH{=}CHCH_3$ обесцвечивает Br_2/CCl_4; в) только $CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CH$ образует осадок с $Ag(NH_3)_2^{\oplus}(OH)^{\ominus}$; д) только $CH_2{=}CHBr$ обесцвечивает Br_2/CCl_4.

ГЛАВА 10

1. а) 2-Бутен-1-ол, первичный; б) 2-пентанол, вторичный; в) (R)-3-фенил-1-бутанол, первичный.

3. $C_6H_5CHClCH{=}CH_2 \xrightarrow{-Cl^{\ominus}} C_6H_5\overset{\oplus}{C}H{-}CH{=}CH_2 \longleftrightarrow C_6H_5CH{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}H_2 \xrightarrow{H_2O}$
(возможны и другие резонансные структуры)
$\rightarrow C_6H_5CH{=}CH{-}CH_2\overset{\oplus}{O}H_2 \xrightarrow{-H^{\oplus}} C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$

4. а) $HOCD_2CH_2CH_3$; б и в) $CH_3CHOHCH_2CH_3$;

г) [циклогексан с CH_3 и OH] д) [циклогексан с CH_2OH]

5. а) $D_2C{=}O$; б) $(CH_3)_2C{=}O$.

7. а) $CH_3MgCl + CH_3COC_2H_5$; б) $(CH_2)_3CHMgCl + CH_2O$; в) $CH_3MgBr + (CH_2)_3CO$; г) *м*-$CH_3C_6H_4MgBr + CH_3CDO$; д) $BrMgC_6H_{10}MgBr + 2CH_2O$; е) $(CH_3)_3CMgBr + OCHCH(CH_3)_2$. Затем (в каждом случае) обычная обработка разбавленной кислотой.

8. в) [циклогексан с OCH_3 и C(OH)(H)$-CH_3$] (два изомера, различающиеся конфигурацией карбинольного атома углерода.)

г) $CH_3CH(OH)(CH_2)_4CH(OH)CH_3$ (*мезо* и D,L)

д) [циклогексан с OH]

10. а) $CH_3CH_2CH_2H$
б) $CH_3CH_2CH(OH)CH_3$
в) $CH_3CH_2CH(OH)CH_3$
г) [циклогексан с OH]
д) [циклогексан с H, CH_3, H, OH] (и энантиомер)

12. Оба хлорсульфита являются диастереомерами. Атом серы хирален и конфигурационно устойчив. (Стереохимия соединений серы будет подробно рассмотрена в гл. 24.)

13. а) $(CH_3)_2CHOH + CrO_3{\cdot}(C_5H_5N)_2$; б) $CH_3CH_2CH_2OH + CrO_3{\cdot}(C_5H_5N)_2$; в) $C_6H_{11}OH + MnO_4^{\ominus}$; г) $C_6H_{10}(OH)_2 + Cr_2O_7^{2\ominus} + H^{\oplus}$;

д) [циклогексен с OH] $+ CrO_3{\cdot}(C_5H_5N)_2$;

е) $CH_3CH{=}CHCH_2OH + MnO_2$.

14. $CH_3{-}\overset{\oplus}{\ddot{O}}{-}H \ HSO_4^{\ominus}$ (с H у атома O)

15. д) Только $CH_3C{\equiv}CH$ образует осадок с $Ag(NH_3)_2^{\oplus}OH^{\ominus}$. Из оставшихся соединений только $CH_3C{\equiv}CCH_3$ образует коричневый осадок с $KMnO_4$. е) Только $CH_3CH_2C{\equiv}CH$ образует осадок с $Ag(NH_3)_2^{\oplus}(OH)^{\ominus}$. Из оставшихся соединений только $CH_3CH_2CH{=}CH_2$ образует коричневый осадок с $KMnO_4$.

16. а) Квартет; б) триплет; в) триплет; г) дублет.

ГЛАВА 11

2. а) $CH_2{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3CH_2OCH_2CH_3$

б) $CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H^{\oplus}} CH_3(CH_2)_3CHCH_3OH \xrightarrow{Na} CH_3(CH_2)_3CHCH_3O^{\ominus}Na^{\oplus}$

$CH_3CH{=}CH_2 + HCl \rightarrow CH_3CHClCH_3$

$CH_3(CH_2)_3CHCH_3O^{\ominus}Na^{\oplus} + CH_3CHClCH_3 \rightarrow CH_3(CH_2)_3CHCH_3OCH(CH_3)_2$

в) $CH_2{=}CH_2 \xrightarrow{O_3} \xrightarrow{Zn/H^{\oplus}} CH_2O \xrightarrow{BH_4^{\ominus}} CH_3OH \xrightarrow{Na} CH_3O^{\ominus}Na^{\oplus}$

$CH_3OH + SOCl_2 \rightarrow CH_3Cl \xrightarrow{NaOCH_3} CH_3OCH_3$

г) циклогексен $\xrightarrow{B_2H_6} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2}$ циклогексанол (OH)

циклогексанол (OH) + циклопентен $\xrightarrow{Hg(CF_3CO_2)_2} \xrightarrow{BH_4^{\ominus}}$ циклогексил–O–циклопентил

3. а) $CH_3CH_2I + CH_3CH_2OH$;
б) $(CH_3)_2CHI + (CH_3)_2CHOH + CH_3CHI(CH_2)_3CH_3 + CH_3CHOH(CH_2)_3CH_3$;
в) $CH_3I + CH_3OH$; г) $C_5H_9I + C_5H_9OH + C_6H_{11}I + C_6H_{11}OH$.

4. а) $H_2C\overset{O}{—}CH(CH_2)_3CH_3$; б) $CH_3CH\overset{O}{—}CHCH_2CH_2CH_3$ (*цис* и *транс*)

5. а) $HOCH_2CH_2OH$; б) $HOCH_2CH_2OH$; в) $ClCH_2CH_2OH$; г) $CH_3SCH_2CH_2O^{\ominus}Na^{\oplus}$

6. Приведенная ниже структура с заслоненной конформацией С—Р и С—О образоваться не может.

H—C——C—H (кольцо: четырёхчленный цикл), у C: $(C_6H_5)_3P^{\oplus}$, у C: $O^{\ominus}$

7. а) $CH_3CH_2CHClCH_3$ (А) $CH_3CH{=}CH{-}CH_3$ (Б, *транс*) $CH_3CH{=}CH{-}CH_3$ (В, *цис*)

Эпоксиды: г — H, H_3C / C—C / CH_3, H (транс); д — H, H_3C / C—C / H, CH_3 (цис)

г д

9. а $2CH_3CHO$; г) $(CH_3)_2C{=}O + CH_3CHO$.

10. в) $2HCO_2H + OHCCH_2CH_2OH$.

ГЛАВА 13

1. CH_3CH_3 1,54 Å $HC{\equiv}C{-}CH{=}CH_2$ 1,43 Å
$CH_2{=}CHCH_3$ 1,50 Å $HC{\equiv}C{-}C{\equiv}CH$ 1,37 Å
$HC{\equiv}CCH_3$ 1,46 Å

2. 0,12.

4. Обе двойные связи не могут быть копланарными из-за стерического отталкивания объемистых заместителей.

6. Ни одно из соединений не приводит к аллил-катиону.

7. А. $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ ↔ $\xrightarrow{Cl^{\ominus}}$ Cl + Cl

идентичны

9. диен — диенофил — продукт

б) $CH_2{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$ — циклогексен — CH_3-продукт

в) — $CH_2{=}CHCCl_3$ — H, CCl_3

е) — $CH_2{=}CH{-}CHO$ — H, CHO

11. а) O, $CO_2C_2H_5$, $CO_2C_2H_5$

б) O, $N{-}CO_2C_2H_5$, $N{-}CO_2C_2H_5$

в) O, CH_3, $N(CH_3)_2$ и O, $N(CH_3)_2$, CH_3

13. в) $\xrightarrow[\text{нагревание}]{CH_2{=}CH_2}$ $\xrightarrow{HCl}$

г) $\xrightarrow[\text{нагревание}]{CH_2{=}CH_2}$ $\xrightarrow[R]{HBr}$

д) CH_3, Br $\xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}}$ $\xrightarrow[H^{\oplus}]{CrO_3}$

(из стадии г)

ГЛАВА 14

1. б и г.

2. Основное состояние: π_1:2; π_2:2; π_3^* и π_4^*:0; первое возбужденное состояние: π_1:2; π_2:1; π_3^*:1; π_4^*:0.

5. В результате освещения π_3^* становится ВЗМО, и требуется конротаторное вращение. В реакции, идущей при нагревании, ВЗМО является π_3, и требуется дисротаторное

вращение. Из (2E, 4Z, 6E)-октатриена образуется *цис*-5,6-диметил-1,3-циклогексадиен путем дисротаторного замыкания или *транс*-5,6-диметил-1,3-циклогексадиен в результате конротаторного замыкания.

6. а, б, в) супраповерхностный; г) антараповерхностный.

ГЛАВА 15

а)

б)

и так далее по кольцу. Кроме того,

2. Молекула имеет центр симметрии.

4. Длины углерод-углеродных связей в **А** и **Б** различны.

6. а) Все атомы углерода являются sp^2-гибридизованными. Вертикальные линии обозначают *p*-орбитали.

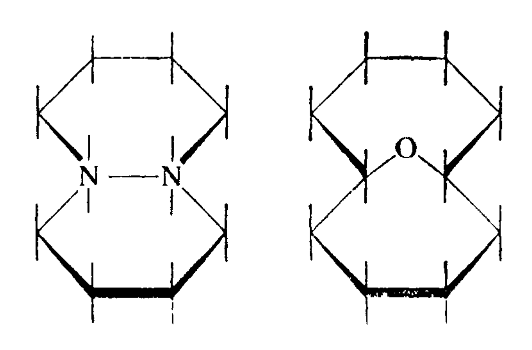
б)

Теплота гидрирования бифенила равна 100—103 ккал/моль.

9. Невозможно построить плоскую структуру, все двойные связи которой имеют *цис*-конфигурацию.

12. а) Антиароматичная. б) Плоская. в) Нет. В результате резонанса связи могут быть равной длины.

17. Молекулы обоих соединений плоские, но атом кислорода перпендикулярен плоскости колец:



19. Образующийся катион представляет собой ароматическое соединение.

ГЛАВА 16

2. а) *м*-Дибромбензол; *б*) *о*-бромнитробензол; в) *п*-хлоранилин; г) *п*-аминоанилин.
3. а) 1,2-Ди-(4-хлорфенил)этан; б) 1-(4-бромфенил)-2-бутин.

6. д) OCH_3, NO_2 е) CH_3, H, C_2H_5, Br

ж) C_2H_5, $CH(CH_2)_3CH_3$, CH_3

9. а) Превращается в $H_3O^{\oplus}$. б) Равновесие сдвигается в сторону $H_2O + NO_2$ благодаря удалению воды.

10.

$+ NO_3^{\ominus}$

$+ H_2O$

11. Галоген, а не катализатор дает электрофил.
13. г) $C_6H_6 + CH_2{=}CH_2 + H_2SO_4$; $C_6H_6 + CH_3CH_2Cl + AlCl_3$.
15. $CH_3{-}\overset{\oplus}{C}{=}\ddot{O} \leftrightarrow CH_3{-}C{\equiv}O{:}^{\oplus}$

16.

$R{-}\overset{\oplus}{C}{=}\ddot{O} + H_2O$

22.

Ни один из протонированных *о*-ксилолов не может использовать обе метильные группы для делокализации положительного заряда.

23. Один. В результате дипротонирования одна и та же π-система будет иметь два положительных заряда.

26. Хотя концентрация NH_2-группы мала, она достаточна для того, чтобы в основном образовался *о,п*-замещенный продукт.

28. а) Br, Cl + Br, Cl

б) CH_3, $COCH_2CH_3$ + CH_3, $-COCH_2CH_3$

29. а) 40% 1-хлор-1-фенилэтана и 60% 2-хлор-1-фенилэтана. б) Этот путь предполагал промежуточное образование более устойчивого бензильного радикала

$$Cl_2 \xrightarrow{h\nu} 2Cl\bullet$$

$$C_6H_5-CH_2-CH_3 + Cl\bullet \longrightarrow C_6H_5\dot{C}H-CH_3 + HCl$$

$$C_6H_5-\dot{C}H-CH_3 + Cl_2 \longrightarrow C_6H_5-CHCl-CH_3 + Cl\cdot$$

$$2Cl_2\cdot \longrightarrow Cl_2$$

30. ж) CO_2H + CO_2H, NO_2

з) CO_2H + CO_2H, CO_2H, NO_2

ГЛАВА 17

2. а) Ацетальдегид; б) пропеналь; в) 3-фенилпропеналь; г) 1,1,1-трихлорэтаналь.

4,) $C_6H_5CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{CrO_3/(CH_3CO)_2O} \xrightarrow{HOH}$

б) $C_6H_5CH_3 + HCN + HCl \xrightarrow[100^\circ C]{ZnCl_2} \xrightarrow{H_2O}$

в) $CH_3-C_6H_4-CHO \xrightarrow[H_2O]{BH_4^{\oplus}} CH_3-C_6H_4-CH_2OH$

(см. п. „б")

г) $C_6H_5CH_3 \xrightarrow[AlCl_3]{Br_2} \xrightarrow[ТГФ]{Mg} \xrightarrow{C_6H_5CHO} \xrightarrow{H_2O}$

9. $R-C(=NR)-R' \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} R-C(=\overset{\oplus}{N}RH)-R' \xrightarrow{H_2O} R-C(NRH)(\overset{\oplus}{O}H_2)-R' \longrightarrow R-C(\overset{\oplus}{N}RH_2)(OH)-R'$

$R-C(\overset{\oplus}{N}RH_2)(O-H\cdots OH_2)-R' \rightarrow R-C(=O)-R' + RNH_2 + H_3O^{\oplus}$

10. $CH_3O^{\ominus}$ — плохая уходящая группа.

11. $H-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-H \xrightarrow{H^{\oplus}}$ $H-\overset{\oplus}{O}=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ (атака гидроксила на карбонил) $\longrightarrow$ циклический $H-C(OH)(-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{O}H-)$ $\xrightarrow{-H^{\oplus}}$

12. В результате образования полуацеталя возникает новый хиральный центр при атоме С1. Равновесие между диастереомерами устанавливается через свободный альдегид (ациклическая форма).

14.

OCH_3	$H-\overset{\oplus}{O}-CH_3$		OH
H—C—	H—C—	H—$\overset{\oplus}{C}$—	H—C—
H—C—OH			H—C—OH
HO—C—H O	O	O	HO—C—H O
H—C—OH			H—C—OH
H—C—	H—C—	H—C—	H—C—
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH

$\longrightarrow \xrightarrow{-CH_3OH} \xrightarrow[-H^{\oplus}]{H_2O}$

18. $R_2C(H)-N=CR'_2 + H^{\oplus} \longrightarrow R_2C=N-C(H)R'_2 + H^{\oplus}$

19. а) [схема реакции: циклогексанон + Al–O–CD(CH₃)₂ → Al–O–C(D) циклогексан → ($H_3O^{\oplus}$) HO, D-циклогексан]

б) [схема: $R_2CHOH + Al(OCH(CH_3)_2)_3 \rightleftarrows (R_2CH–O)_3Al$; далее → $R_2C{=}O$ + Al–O–CH(CH₃)₂]

Реакция восстановления по Мейервейну — Понндорфу — Верлею идет до конца, если взять избыток восстановителя (изопропилового спирта), а реакция окисления по Оппенауэру — если взять избыток ацетона.

ГЛАВА 18

1. $C_6H_5–CD(CH_3)–C(=O)–CD_2–H \xrightarrow{D^{\oplus}} C_6H_5–CD(CH_3)–C(=\overset{\oplus}{O}D)–CD_2–H \xrightarrow{-H^{\oplus}} C_6H_5–CD(CH_3)–C(OD)=CD_2$

$C_6H_5–CD(CH_3)–C(OD)=CD_2 + D^{\oplus} \longrightarrow C_6H_5–CD(CH_3)–C(=O)–CD_3$

4. $CH_3–C(=O)–CH_2–D + {}^{\ominus}:\ddot{O}–H \longrightarrow CH_3–C(\ddot{O}^{\ominus})=CH_2 \quad H–O–H \longrightarrow$

5. а) $CH_3–\overset{\ominus}{C}(C_6H_5)–C(=O)–CH_3 \longleftrightarrow CH_3–C(C_6H_5)=C(O^{\ominus})–CH_3$

6. $D–C(C_6H_5)(\overset{\ominus}{C}H_2)–C(=O)–CH_3$ не стабилизирован резонансом

7. а) $Br–C(C_6H_5)(CH_3)–C(=O)–CH_2–H + {}^{\ominus}:\ddot{O}H \longrightarrow Br–C(C_6H_5)(CH_3)–C(=O)–\overset{\ominus}{C}H_2$

$Br–C(C_6H_5)(CH_3)–C(=O)–\overset{\ominus}{C}H_2 + :\ddot{Br}–\ddot{Br}: \longrightarrow Br–C(C_6H_5)(CH_3)–C(=O)–CH_2–\ddot{Br}: + :\ddot{Br}:^{\ominus}$

9. Отрицательный заряд делокализован между атомами кислорода и углерода.

$$:\ddot{O}:^{\ominus} \quad :O:$$
$$-C{=}C- \leftrightarrow -\overset{\|}{C}-\ddot{C}^{\ominus}-$$

10. В обоих случаях лимитирующая стадия одна и та же — образование енола, а затем следует галогенирование.

13. в) $CH_2{=}C(OH)C(CH_3)_3$ г) OH

14. а) Енол (обычно его называют фенолом) является ароматическим соединением.

б) основание, $H^{\oplus}$

основание, $H^{\oplus}$, фенол

15. а) $C_6H_5CO_2H$; б) $HO_2C(CH_2)_5CO_2H$; в) $(CH_3)_2C{=}CHCO_2H$;

г) CO_2H, CH_3 + CO_2H, CO_2H д) CO_2H, CH_3

е) не образуется; ж) не образуется.

17. $CH_3-CH(H)-CHO + :\ddot{O}H \longrightarrow CH_3-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H-CHO \longleftrightarrow CH_3-CH{=}CH-\ddot{O}:^{\ominus}$

$CH_3-\overset{\ominus}{\ddot{C}}H-CHO + C_2H_5-CH{=}O \longrightarrow CH_3-CH(CHO)-CH(C_2H_5)-\ddot{O}:^{\ominus} + H-OH \longrightarrow CH_3-CH(CHO)-CH(C_2H_5)-OH + OH^{\ominus}$

20. $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{O-H \leftarrow \overset{\ominus}{O}H}{\underset{|}{C}}}}-CH_3 \rightleftarrows CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}H_2 + CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + H_2O \rightleftarrows 2CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 + HO^{\ominus}$

22. Карбанион образуется медленно и сразу же присоединяется к карбонильной группе второй молекулы ацетальдегида. По мере уменьшения концентрации ацетальдегида скорость присоединения к карбонильной группе снижается (статистический фактор), но скорость включения дейтерия из растворителя не меняется (иногда даже несколько возрастает). Ацетон содержит больше дейтерия, так как карбанион присоединяется к карбонильной группе ацетона медленнее. (Напряжение увеличивается в результате перехода атома углерода карбонильной группы из состояния гибридизации sp^2 в sp^3 на стадии присоединения.)

23. а) $C_6H_5CHO + CH_3COCH_3 \xrightarrow{OH^{\ominus}} \xrightarrow[\text{нагревание}]{-H_2O} \xrightarrow{H_2/Pt}$

б) $C_6H_5CHO + CH_3CHO \xrightarrow{OH^{\ominus}} \xrightarrow[\text{нагревание}]{-H_2O} \xrightarrow{H_2/Pt}$

в) $C_6H_5CHO + C_6H_5COCH_3 \xrightarrow{OH^{\ominus}} \xrightarrow[\text{нагревание}]{-H_2O} \xrightarrow{H_2/Pt}$

ГЛАВА 19

3. Электронная пара находится на орбитали, перпендикулярной π-облаку. Это препятствует делокализации.

5. а) 2,17 и 3,49. б) *n*-Нитробензойная кислота: $pK_a = 3{,}98 \cdot 10^{-4}$.

6. а) $CH_2{=}CH_2 \xrightarrow[\text{б) } H_2O_2]{\text{а) } O_3}$

б) $CH_2{=}CH_2 \xrightarrow{BH_3} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} \xrightarrow[\text{нагревание}]{CrO_3/H^{\oplus}}$

9. Отрицательный заряд не стабилизирован резонансом.

11. $C_6H_5-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{O}-H \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_5-\overset{\overset{H}{|}}{\overset{\ddot{O}}{\overset{|}{\underset{\underset{H\ \ C_2H_5}{\ddot{O}}}{\underset{|}{C^{\oplus}}}}}}-\ddot{O}-H \longrightarrow C_6H_5-\overset{\overset{H}{|}}{\overset{\ddot{O}}{\overset{|}{\underset{\underset{H\ \ C_2H_5}{O^{\oplus}}}{\underset{|}{C}}}}}-\ddot{O}-H \rightleftarrows C_6H_5-\overset{\overset{H}{|}}{\overset{\ddot{O}}{\overset{|}{\underset{\underset{C_2H_5}{\ddot{O}}}{\underset{|}{C}}}}}-\overset{\oplus}{\ddot{O}}H_2 \xrightarrow[-H^{\oplus}]{-H_2O} C_6H_5-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{O}-C_2H_5$

13. а) $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{\underset{\underset{CH_3\ \ H}{O}}{\underset{\uparrow}{C}}}}-Cl \rightarrow CH_3-\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{\underset{\underset{CH_3\ \oplus\ H}{O}}{\underset{|}{C}}}}-Cl \rightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\oplus}{O}\begin{smallmatrix}CH_3\\H\end{smallmatrix} + \overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{-HCl} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$

15. Только А предполагает сохранение конфигурации.

17.

$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-O-H \xrightarrow{H^\oplus} CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C^\oplus}}$$

$$CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C^\oplus}} + \underset{}{O(H)}-\underset{O}{\overset{}{C}}-C_6H_5 \longrightarrow CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\overset{\oplus}{O}(H)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow{-H^\oplus} CH_3-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5$$

19. Да, бензгидрил-катион $[(C_6H_5)_2\overset{\oplus}{C}H]$ очень устойчив.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH(C_6H_5)_2 \xrightarrow{H^\oplus} CH_3-\overset{\overset{\oplus}{O}-H}{\overset{\|}{C}}-O-CH(C_6H_5)_2 \longrightarrow CH_3-\overset{OH}{\overset{|}{C}}{=}O + \overset{\oplus}{C}H(C_6H_5)_2$$

22. Да. У хирального атома углерода реакция не происходит.

23. г) $CH_3C(O)Cl + HN$ (пирролидин)

д) $2CH_3C(O)Cl + H_2N(CH_2)_4NH_2$

е) $Cl(O)C-C_6H_4-C(O)Cl + 2CH_3NH_2$

24.

$$NCCH_2-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{O}-C_2H_5 + \ddot{N}H_3 \longrightarrow NCCH_2-\overset{:\ddot{O}:^\ominus}{\overset{|}{C}}-\ddot{O}-C_2H_5 \ (\underset{\oplus}{NH_3}) \rightleftarrows NCCH_2-\overset{:\ddot{O}:^\ominus}{\overset{|}{C}}-\overset{\oplus}{\ddot{O}}(H)-C_2H_5 \ (:NH_2) \longrightarrow$$

27. Заряд делокализован.

$$R-\ddot{N}{=}\overset{:\ddot{O}:^\ominus}{\overset{|}{C}}-\ddot{N}(H)R \longleftrightarrow R-\overset{\ominus}{\ddot{N}}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{N}(H)R$$

28. а)

$$CH_3-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{N}H_2 \underset{}{\overset{H^\oplus}{\rightleftarrows}} CH_3-\overset{\overset{\oplus}{O}H}{\overset{\|}{C}}-\ddot{N}H_2 \ (:\ddot{O}H_2) \rightleftarrows CH_3-\overset{\ddot{O}H}{\overset{|}{C}}-\ddot{N}H_2 \ (\underset{H\ \ H}{\overset{\oplus}{O}}) \rightleftarrows CH_3-\overset{:\ddot{O}H}{\overset{|}{C}}-\overset{\oplus}{N}H_3 \ (\ddot{O}H) \longrightarrow$$

29. а) $C_6H_5CO_2^{\ominus} + NH_3$

б) $C_6H_5CO_2^{\ominus} + CH_3CH_2NH_2$

в) $CH_3CO_2^{\ominus} + C_2H_5N(CH_3)H$

35. а) Уменьшение двоесвязного характера связи C=O.

$$:\ddot{O}: \quad -C-C=C- \longleftrightarrow -\overset{:\ddot{O}:^{\ominus}}{C}=C-C^{\oplus}$$

б) Увеличение двоесвязного характера связи C=O.

$$-C=C-\ddot{O}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}- \longleftrightarrow -\overset{\ominus}{C}-C=\overset{\oplus}{O}-\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}-$$

36. а) Сигнал $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-H$ в CH_3CO_2H появляется в очень слабом поле.

ГЛАВА 20

3. $X(HO)C=C< \; :\ddot{X}-\ddot{X}: \xrightarrow[-X^{\ominus}]{-H^{\oplus}} X(O=)C-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\ddot{X}:$

5. $CH_3I \xrightarrow[\text{эфир}]{Mg} CH_3MgI$

$$H_2C\overset{O}{-}CH_2 + CH_3MgI \longrightarrow \xrightarrow{HOH} CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow[H_3O^{\oplus}]{Cr_2O_7^{2\ominus}} CH_3CH_2CO_2H$$

$$CH_3CH_2CO_2H \xrightarrow[PCl_3]{Cl_2} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} CH_3CHClCO_2H \xrightarrow[\text{б) } H_3O^{\oplus}]{\text{а) } NH_3} CH_3CHNH_2CO_2H$$

7. Реакция конденсации сложных эфиров в присутствии более слабых оснований (например, этоксид-иона) обратима, причем ее равновесие сдвинуто в сторону, противоположную образованию енолят-аниона исходного эфира. Образование енолят-аниона продукта способствует протеканию реакции конденсации. Если *этот* енолят-анион не очень устойчив, то требуется сильное основание для того, чтобы превратить конечный эфир β-кетокислоты в его енолят-анион.

8.

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow{OH^{\ominus}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}H_2$$

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}H_2 \quad CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt \longrightarrow CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O^{\ominus}}{\underset{CH_3}{C}}-OEt \xrightarrow{-OEt^{\ominus}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

9. а) $(C_2H_5O_2CH_2)_2 + HCO_2C_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}}$

12. б) $C_6H_5CHO + CH_3O_2C-CH_2-CO_2CH_3 \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{пиперидин}}$

г) $C_6H_5CHO + CH_3C(O)CH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[\text{нагревание}]{\text{пиперидин}}$

13.

а) $CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OEt \rightleftharpoons CH_3-C(O^{\ominus})(OH)-CH_2-C(=O)-OEt \longrightarrow CH_3-C(=O)-OH + \overset{\ominus}{C}H_2-C(=O)-OEt$

$\downarrow$

$CH_3-C(=O)-O^{\ominus} + CH_3-C(=O)-OEt$

17.

а) $CH_2{=}CH-C{\equiv}N \longrightarrow$ ... $CH_2-\overset{\ominus}{C}H-CN$; Et—O—H; $-Et\overset{\oplus}{O}H_2$; $\xrightarrow[-EtOH]{Et\overset{\oplus}{O}H_2}$ ... CH_2CH_2CN

18. в) $(CH_2)_5C{=}O + (C_6H_5)_3\overset{\oplus\ominus}{P}CHCH_3$

г) $(C_6H_5)_2C{=}O + (C_6H_5)_3\overset{\oplus\ominus}{P}CH_2$

19. а) Внешние электроны серы находятся на третьем основном квантовом уровне. Они не перекрываются с электронами углерода подобно внешним электронам кислорода.

б) $:\ddot{O}^{\ominus}$—C($\oplus$)—$\ddot{S}$—R

в) Положительный заряд на атоме углерода.

ГЛАВА 21

1. а) Метиламин; б) диметиламмонийхлорид (гидрохлорид диметиламина); в) N-этиланилин (этилфениламин).

2. Резонанс снижает электронную плотность в цикле амида. Амин представляет собой ароматическое соединение, содержащее 10 π-электронов.

N—CO_2Et $\leftrightarrow$ $\overset{\oplus}{N}{=}C(O^{\ominus})-OEt$

При распаде амида происходит электроциклическое замыкание:

N—CO_2Et $\rightarrow$ N—CO_2Et

3. а) Если соединение конфигурационно устойчиво, будет наблюдаться неэквивалентный химический сдвиг $C_6H_5CH_2$-протонов, сигнал которых будет представлять собой AB-квартет. Если же соединение конфигурационно неустойчиво, эти протоны дадут в спектре одну линию. б) Инверсия пирамиды азота.

4. а) $CH_3CH(C_2H_5)CH_2NH_3^{\oplus}$ (R, S) $\quad CH_3CH(OH)CO_2^{\ominus}$ (R, R)

6. а) $CH_3CHO + NH_3 \xrightarrow{NaBH_3CN}$

е) $CH_3CH_2CH_2CO_2H \xrightarrow{SOCl_2} \xrightarrow{NH_3} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{Br_2}$

ж) $CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[H^{\oplus}/нагрев.]{MnO_4^{\ominus}} CH_3CH_2CH_2CH_2CO_2H$ (продолжение как в п. е)

9. $HO-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH \xrightarrow{H^{\oplus}} HO-CH_2-CH(\overset{\oplus}{O}H_2)-CH_2-OH \rightarrow HO-CH=CH-CH_2OH$ ... $HO-CH_2-CH=CH-OH \rightleftarrows HO-CH_2-CH_2-CH=O \xrightarrow{H^{\oplus}} H_2\overset{\oplus}{O}-CH_2-CH_2-CH=O \rightarrow CH_2=CH-CHO$

13. а) $R-\ddot{N}H-\ddot{N}=\ddot{O} + H^{\oplus} \rightleftarrows R-\ddot{N}H-\ddot{N}=\overset{\oplus}{O}H \xrightarrow{-H^{\oplus}} R-\ddot{N}=\ddot{N}-\ddot{O}-H$

б) $R-\ddot{N}=\ddot{N}-\ddot{O}-H \overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows} R-\ddot{N}=\ddot{N}-\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow R-\overset{\oplus}{N}\equiv N: + H_2O$

16. 1-(N,N-диметиламино)циклогексен $+ H^{\oplus} \longrightarrow$ циклогексилиден-$\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2$

циклогексилиден-$\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2$ $+ :OH_2 \longrightarrow$ 1-$N(CH_3)_2$-1-$\overset{\oplus}{O}H_2$-циклогексан $\rightleftarrows$ 1-$\overset{\oplus}{N}H(CH_3)_2$-1-OH-циклогексан $\longrightarrow$

18. в) циклогексанон + пирролидин $\xrightarrow{-H_2O} \xrightarrow{CH_3I} \xrightarrow{H_3\overset{\oplus}{O}}$

г) 2-метилциклогексанон (из „в") $\xrightarrow[H_2O]{NaBH_4}$

19. г) 1-(пирролидин-1-ил)-6-метилциклогексен $+ Cl-C(=O)-C_6H_5 \rightarrow \xrightarrow{H_2O}$

20. $-\ddot{N}-C_{\alpha}=C_{\beta}-$; атом C_{β} является нуклеофильным, а атом азота служит донором электронов.

22. Пиролиз сложных эфиров представляет собой согласованный стереоспецифический процесс, который идет без изомеризации конечного алкена.

$\rightarrow \; >C=C< \; + CH_3CO_2H$

ГЛАВА 22

1. а) $C_6H_5NHOH \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_5NH\overset{\oplus}{O}H_2 \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5\overset{\oplus}{N}-H \longleftrightarrow \oplus C_6H_5{=}N-H \xrightarrow{H_2O}$ ... $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ ... $\xrightarrow{-H^{\oplus}} H_2\overset{\oplus}{O}-C_6H_4-NH_2 \rightleftarrows HO-C_6H_4-\overset{\oplus}{N}H_3$

4. а) $\xrightarrow{Sn/HCl} \xrightarrow{OH^{\ominus}}$

б) $\xrightarrow[NaOH]{CH_3OH} \xrightarrow{Fe/\text{нагревание}} \xrightarrow[\text{нагревание}]{Zn/OH^{\ominus}*}$

в) $C_6H_5NH-NHC_6H_5$ (из „б") $\xrightarrow{O_2}$

г) $\xrightarrow[H_2O]{Zn/NH_4Cl}$

е) $C_6H_5NH_2$ (из „а") $\xrightarrow{D_3O^{\oplus}} \xrightarrow[D_2O]{OD^{\ominus}}$

8. а) $C_6H_5^{\oplus}+BF_4^{\ominus} \rightarrow [C_6H_5\cdots F\cdots BF_3] \rightarrow C_6H_5F+BF_3$

$C_6H_5^{\oplus}+H_2O \rightarrow C_6H_5-\overset{\oplus}{O}H_2 \rightarrow C_6H_5OH+H^{\oplus}$

12. sp^3; CH_3O, OCH_3, O_2N, NO_2, $\ominus$, NO_2

Все остальные атомы углерода находятся в состоянии sp^2-гибридизации.

---

* В оригинале синтез неоправданно усложнен. — *Прим. ред.*

14. Ароматичность обусловлена основным состоянием, а высокая реакционная способность объясняется разностью энергий между основным и переходным состояниями.

15. 2-Метилантрацен + 2-бром-3-фтортолуол → (хиральный) + (хиральный)

2-Метилантрацен + 3-бром-4-фтортолуол → (ахиральный) + (хиральный)

ГЛАВА 23

1. г) Промойте водным раствором $NaHCO_3$ для удаления *п*-хлорбензойной кислоты, а затем водным раствором NaOH, чтобы удалить 3-октилфенол.

2.

$$C_6H_5C(CH_3)_2-O-O-H \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_5-C(CH_3)_2-O-\overset{\oplus}{O}H_2 \rightarrow C_6H_5-O-\overset{\oplus}{C}(CH_3)_2 \;\; O\begin{smallmatrix}H\\H\end{smallmatrix}$$

$$\rightarrow C_6H_5-O-C(CH_3)_2-\overset{\oplus}{O}H_2 \rightarrow C_6H_5-\overset{\oplus}{O}(H)-C(CH_3)_2-O-H \xrightarrow{-H^{\oplus}} C_6H_5OH + (CH_3)_2CO$$

7. Если бы возникал аллил-катион, произошло бы включение соответствующей дейтериевой метки и образовалось бы два продукта. Смесь продуктов можно анализировать при помощи масс-спектрометрии.

$C_6H_5OCH_2CH{=}CD_2$ не дает o-$HOC_6H_4CH_2CH{=}CD_2$,

хотя этого и можно было ожидать на основании

$$\overset{\oplus}{C}H_2-CH{=}CD_2 \longleftrightarrow CH_2{=}CH-CD_2^{\oplus}$$

8.

в) $C_6H_5-O(H)\cdots C(=\ddot{O}:)(=CH_2) \longrightarrow \left\{ C_6H_5-\overset{\oplus}{O}(H)-C(=CH_2)(-\ddot{O}:^{\ominus}) \longleftrightarrow C_6H_5-\overset{\oplus}{O}(H)-C(-\ddot{C}H_2^{\ominus})(=\ddot{O}:) \right\} \longrightarrow C_6H_5O-C(=O)-CH_3$

9.

а) $CH_3-C_6H_4-O-CH_3 \xrightarrow{HBr} CH_3-C_6H_4-\overset{\oplus}{O}(H)-CH_3\ \ Br^{\ominus} \longrightarrow CH_3-C_6H_4-OH + CH_3Br$

б) Атака $Br^{\ominus}$ по механизму S_N2 на кольцо *сильно* затруднена.

10. а) [схема: хромовый эфир $O-Cr(=O)_2-OH$ на циклогексадиене с группами H и OH_2 → циклогексадиенон с H и $\overset{\oplus}{O}H_2$] $+ HCrO_3^{\ominus}$

12. [схема: фенол + $Br-Br$ → 4-бром-циклогексадиенон (H, Br)] $\xrightarrow{\text{таутомерия}}$ [4-бромфенол: OH, Br]

15. В обоих процессах имеет место атака енолят-иона на галоген.

16. [схема: фенолфталеин + $HO^{\ominus}$ $\xrightarrow{-H^{\oplus}}$ хиноидная форма с $CO_2^{\ominus}$, далее атака $^{\ominus}OH$ на $O-H$] $\longrightarrow$

18. При высоких значениях pH ион диазония исчезает.

$$Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv N:\ \ :\ddot{O}H^{\ominus} \rightleftharpoons Ar-\ddot{N}=\ddot{N}-\ddot{O}-H$$

Низкие значения pH приводят к понижению концентрации аниона фенола (нуклеофила).

$$C_6H_5-O^{\ominus} + H^{\oplus} \rightleftarrows C_6H_5-OH$$

20. а) [пирокатехин (OH, OH) с цепью $(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$ (транс: H, $(CH_2)_5CH_3$ / H)] и [пирокатехин (OH, OH) с цепью $(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$ (цис: H, H / $(CH_2)_5CH_3$)]

ГЛАВА 24

3. а) Метилфенилдисульфид; б) 1-хлор-2-тионафтол; в) *м*-меркаптотолуол; г) этилметансульфинат; д) фенил-*п*-толуолсульфонат; е) *о*-фенилтиоанизол; ж) 5-метил-4,6-дитианонан; з) 2-фенил-1,3-дитиолан (2-фенил-1,3-дитиациклопентан); и) изопропилсульфонилхлорид; к) 3-тиа-1-бутанол.

4. Триметилсульфоний-катион дает илид ($\overset{\oplus}{S}—\overset{\ominus}{C}$) в присутствии основания. Этот илид способен включать дейтерий в результате реакции с D_2O. Потеря протона тетраметиламмоний-катионом не приводит к образованию стабилизированного резонансом аниона (у атома азота нет доступных *d*-орбиталей).

5. Нет. Если бы молекула соединения была бы плоской, она бы имела плоскость симметрии.

7. а) А: ; Б: ; В:

8. а) $\xrightarrow[C_2H_5OH]{KOH} \xrightarrow{CH_3I}$

б) $\xrightarrow[C_2H_5OH]{KOH/I_2}$

в) $C_6H_5SCH_3$ (см „а") $\xrightarrow[0°\,C]{N_2O_4}$

г) $C_6H_5SCH_3$ (см „а") $\xrightarrow[\text{нагревание}]{CH_3Br/C_2H_5OH}$

9. а) $\xrightarrow[R\cdot]{HBr} \xrightarrow{(H_2N)_2C{=}S} \xrightarrow{OH^{\ominus}} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$

б) $\xrightarrow{HBr} \xrightarrow{(H_2N)_2C{=}S} \xrightarrow{OH^{\ominus}} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \xrightarrow{(CH_3)_2CHBr}$

в) $\xrightarrow[CH_2Cl_2]{C_6H_5CO_3H} \xrightarrow{KSCN}$

г) $CH_2—CH—CH_3$ (кольцо через S) (из „в") $\xrightarrow{CH_3MgI} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$

10. Показаны два альтернативных пути. Каждый из них приводит к получению одного и того же продукта, так что из оптически активного исходного соединения образуется оптически активный продукт реакции. (*Примечание*: путь *б* аналогичен пути *а*.)

14. Стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами, представляют собой диастереомеры. а) Нет; б) нет; в) пара энантиомеров (R и S у атома серы); г) две пары энантиомеров.

$$CH_3CH{=}CH{-}\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{S^{\oplus}}}{-}CH_3$$

E R ⟩ энантиомеры
E S

Z R ⟩ энантиомеры
Z S

16. а) Фосфин; б) трихлорид фосфора; в) фосфористая кислота; г) фосфиноксид;

17. 73 ккал/моль.

18. Неплидные кратные связи, содержащие фосфор, мало устойчивы. Двойные связи фосфор — фосфор слабее двойных связей азот — азот из-за большего ковалентного радиуса фосфора (приводящего к меньшему перекрыванию). Фосфорные аналоги связей $N{=}O$ и $C{\equiv}N$ неустойчивы, так как для образования связей $P{=}O$ и $C{\equiv}P$ требуется перекрывание орбиталей различных основных квантовых уровней.

19. Да.

22. $C_6H_5CH_2OH \xrightarrow{SOCl_2} C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow{(CH_3)_3P} C_6H_5CH_2\overset{\oplus}{P}(CH_3)_3\ Cl^{\ominus} \xrightarrow[\text{нагревание}]{NaOH/H_2O}$

ГЛАВА 25

2. а) NH_2-Группа более основная, так как группа $CO_2^{\ominus}$ стабилизирована резонансом. б) Монопротонирование $H_2NCHRCO_2^{\ominus}$ дает $H_3\overset{\oplus}{N}CHRCO_2$.

3. $R{-}CH(CO_2H){-}C({=}O)OH \rightleftharpoons R{-}C(CO_2H){=}C(OH)_2$

$Br_2 + R{-}C(CO_2H){=}C(OH){-}OH \longrightarrow R{-}CBr(CO_2H){-}C({=}O){-}OH$

5. *а)*

[Схема: фталимидное производное $N{-}C(CH_3)(CO_2C_2H_5)_2$ $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ протонированный интермедиат с HO и OH_2 ⇌ тетраэдрический интермедиат с $H{-}O$ и $\overset{\oplus}{O}H_2$ ⇌ интермедиат с протонированным атомом азота ↓]

$C_6H_4(CO_2H){-}C({=}O){-}NH{-}C(CH_3)(CO_2C_2H_5){-}CO_2C_2H_5 \xrightarrow[\text{гидролиз амида}]{\text{повторить}}$

7. А: $Cl—C(=O)—S—C_6H_5$ Б: $(CH_3)_3C—O—C(=O)—S—C_6H_5$;

В: $(CH_3)_3C—O—C(=O)—NH—NH_2$.

9. Резонансная стабилизация аниона, возникающего в результате потери протона.
10. Сокращения: А — ala (аланин); С — серин; Г — глицин; В — валин.
б) А-В-С-Г; А-В-Г-С; С-В-Г-А; С-В-А-Г; Г-В-А-С; Г-В-С-А;
12. 294.
13. Phe-val-asp-glu-his.

ГЛАВА 26А

3. а) CHO; H—OH; HO—H; H—OH; H—OH; CH_2OH

б) CHO; HO—H; H—OH; HO—H; HO—H; CH_2OH (но не CHO; H—OH; HO—H; H—OH; HO—H; CH_2OH)

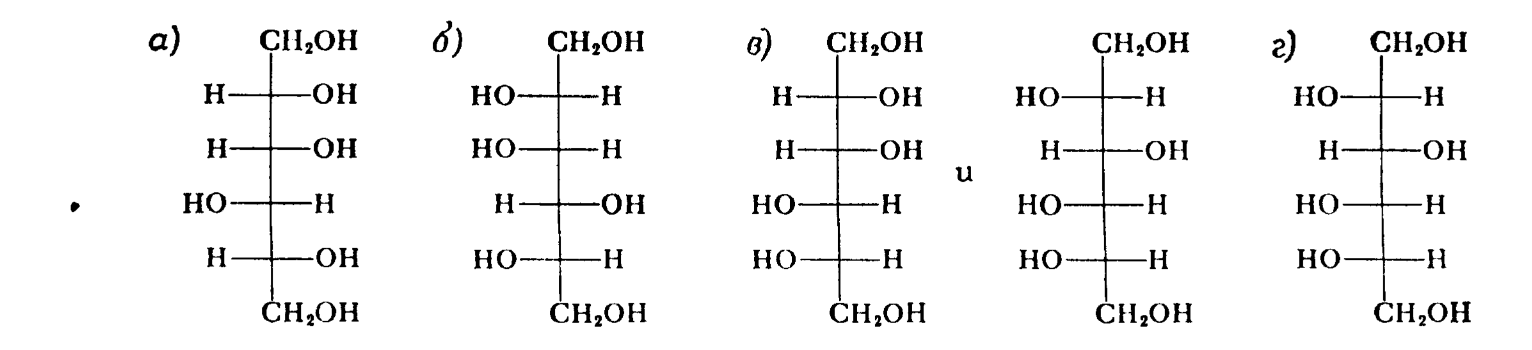
4. а) CH_2OH, H, O, H, H, OH, H, HO, OH, H, OH

б) CH_2OH, H, O, H, H, H, HO, HO, OH, OH, H

6. α-L-глюкопираноза: OH, CH_2, H, O, OH, H, H, H, OH, OH, HO, H

β-L-глюкопираноза: OH, CH_2, H, O, OH, H, H, H, OH, OH, HO, H

9. Обращение конфигурации у атома C5 D-глюкозы дает L-альдогексозу. Однако, поскольку конфигурация у атома C5 изменилась относительно всех остальных хиральных центров, мы получили L-идозу, а не L-глюкозу.
12.



13. Восстановление D-эритрозы приводит к оптически неактивному продукту.

17. Фруктоза превращается в альдозы (глюкозу и маннозу) в результате таутомерии.

18. а) $CH_3—O—C—H$, CHO, O + HCO_2H, CHO, H—C—, CH_2OH

б) Два. в) Да, он имеет два хиральных центра.

19. L-Глюкоза и L-фруктоза

ГЛАВА 26Б

1. а) α

б) α-D-фукоза; β-D-фукоза

в) L-фукоза; D-фукоза

2. Аномеризация. Взаимопревращение α- и β-форм

4.

5. O-α-D-Глюкопиранозил-(1,4)-α-D-глюкопираноза.

7. а)

8. а) Галактоза и глюкоза.

9. Да. Равновесие между α- и β-формами устанавливается через свободный альдегид, который будет окисляться реактивом Толленса.

ГЛАВА 27

4. $\xrightarrow{-C_2H_5O^{\ominus}}$ $\xrightarrow{C_2H_5O^{\ominus}}$ повторить

8. $\xrightarrow{OH^-}$

10.

12. $+ CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[-H_2O]{H^{\oplus}}$

ГЛАВА 28

1. а) $4{,}75 \cdot 10^{-25}$ кал.

2. а) 10^9; б) 10^{12}; в) $2{,}5 \cdot 10^6$; г) $3{,}67 \cdot 10^7$; д) $1{,}3 \cdot 10^5$.

3. а) Ультрафиолетовая; б) ультрафиолетовая; в) видимая (синяя); г) видимая (зеленая); д) инфракрасная.

8. Асимметричные и симметричные валентные колебания

9. 1: а) присутствие дублета в области около 1380 $см^{-1}$; б) синглет при 1380 $см^{-1}$; 3: а) отсутствие валентных колебаний связи C=C в области около 1650 $см^{-1}$; б) поглощение валентных колебаний связи C=C; в) отсутствие валентных колебаний связи C=C, поглощение при 1380 $см^{-1}$, отсутствие поглощения выше 3000 $см^{-1}$; 5: а) поглощение около 1380, 1660 и 700 $см^{-1}$; б) очень слабое поглощение около 1670 $см^{-1}$, поглощение при 965 $см^{-1}$; в) поглощение при 1645, 990 и 910 $см^{-1}$.

11. а) Валентные колебания связи C=O около 1720 $см^{-1}$; дублет связи C—H альдегида около 2720 и 2820 $см^{-1}$; б) поглощение связи O—D около 2475 $см^{-1}$; в) колебания связи C=O около 1700 $см^{-1}$, широкая полоса поглощения в области около 3000—2500 $см^{-1}$, колебания связи O—H карбоксильной группы; г) интенсивное поглощение около 1350 и 1150 $см^{-1}$ из-за SO_2, отсутствие валентных колебаний ниже 3000 $см^{-1}$ свидетельствует об отсутствии C_{sp^3}—H; д) широкая полоса поглощения связи N—H около 3400 $см^{-1}$.

14. Голубой.

19. а) 98; б) 156; в) 156.

20. Да.

ГЛАВА 29

2. а) 1,67; б) 1,00; в) 0,75; г) 1,50; д) —0,14.

5. Анизотропия C≡C.

6. а) Каждое из соединений дает синглет: диметиловый эфир около 3,2δ, ацетон около 2,2δ б) $(CH_3)_3CC(CH_3)_3$ дает синглет. (Все протоны имеют один и тот же химический сдвиг.) в) Толуол $(C_6H_5CH_3)$ дает синглет в сильном поле (~2,1δ). г) Сигнал $—CH_2—$ бромэтана находится в более сильном поле. д) Метилацетат $[CH_3—C(O)—OCH_3]$ дает два синглета, тогда как ацетон — один.

7. а) 2,3 + 0,47 + 0,47 = 3,24δ

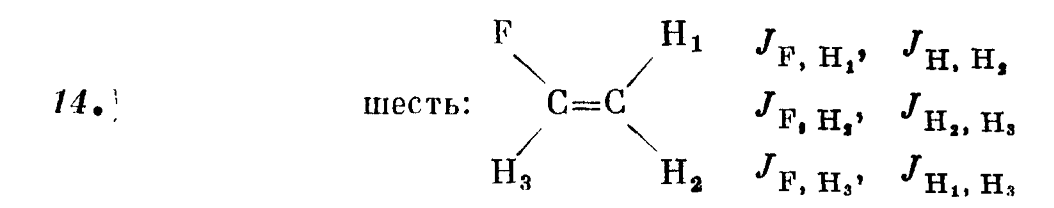
б) 2,3 + 0,47 + 2,56 = 5,33δ

8. а) 4; б) 6.

10. а, б, г, д, ж имеют один и тот же химический сдвиг

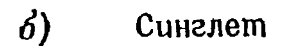
11. а) 1; б) 1; в) 7; г) 7; д) 7; е) 1; ж) 8.

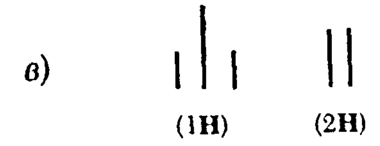
13. Фтор вызывает расщепление во фрагменте H—C—F.



15. а)







г) (1H) (3H)

16. Медленное вращение вокруг связи $—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—N<$ приводит к неэквивалентности двух этильных групп.

22. а) Эквивалентные; б) энантиотопные; в) энантиотопные; г) энантиотопные; д) диастереотопные.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Агликон 431—433, 447
в нуклеозидах 473
Аденин 433, 474
в нуклеиновых кислотах 471, 481
Аденозин 433, 473, 474
Аденозиндифосфат (АДФ) 311
образование 372, 373
Аденозинмонофосфат (АМФ) 475
Аденозинтрифосфат 187, 194
гидролиз 372
получение 312
Адипиновая кислота
поликонденсация с гексаметилендиамином 142
физические свойства 133
Адреналин 397
синтез 323
Азанонатетраен 207
3-Азациклогексанон 203
Азелаиновая кислота 133
Азетидин 203
Азиридин 203
Азобензол
восстановление 265
изомеры 263
окисление 263
получение 263, 265
Азо-*бис*-изобутиронитрил (АИБН), синтез 264
Азоксибензол
восстановление 263
получение 262, 263
Азосочетание 271, 279
фенолов 301
Азотистая кислота 221
реакция с аминами 222
Азулен, электронный спектр 534
Аконитовая кислота
в цикле Кребса 188
образование 190
Акридан 203
Акридин 235
Акриловая кислота, реакция с водой 41
Акрилонитрил, реакция цианэтилирования 181
Акролеин 8, 76
реакция с соляной кислотой 40
— — этанолом 20
Аланилглицин, дипептид 400
Аланилсерилглицилвалин, тетрапептид 400
Аланин 375, 383
дезаминирование 396, 397
метиловый эфир 405
относительная конфигурация 385
реакция с бензоилхлоридом 395
Ализарин 285
Алкалоиды 230 и сл., 242
бензоилхинолиновые 233
фенантреновые 233
Алкидные смолы, получение 141
Аллилфениловый эфир, изомеризация 292
о-Аллилфенол, получение 292
2-Аллилциклогексанон, получение 67
D-Аллоза 422
Аллура (красный 40) 264
Альдаровая кислота 447, 448
получение 444
Альдегиды 5
енолизация 53 и сл.
методы синтеза 9 и сл.
окисление 35
полимеризация 20, 26
Альдогексоза
аномеры 429
пиранозная форма 426
Альдоза 420—422
ацетали 430
окисление 434, 437
Альдоль, получение 69
Альдоновая кислота 448
Альдопентозы, формы 426
D-Альтроза 422
Амарант (красный 2) 264
Амигдалин 458
Амилоза
в крахмалах 459
гидролиз 459
комплекс с иодом 460
метилирование 460
структура 459
Амилопектин
в крахмале 459, 460
гидролиз 461
структура 460
Аминирование α-галогензамещенных кислот 389, 390
п-Аминобензол 273
п-Аминоанилин, реакция Зандмейера 269
п-Аминобензойная кислота
в биосинтезе фолиевой кислоты 354
спектр ЯМР 252
этиловый эфир 252
п-Аминобензол 273
п-Аминобензолсульфамид (сульфаниламид), получение, 353
п-Аминобензолсульфокислота 273
2-Аминогексан, получение 212
1-Аминогептан, получение 212
Аминокислоты 382 и сл., 412
масс-спектры 529
γ-Аминомасляная кислота
получение 398
транквилизатор 398
1-Амино-4-нитронафталин, реакция Зандмейера 276

(2-Амино-4-оксо-7,8-дигидро-6-птеридил)-метилпирофосфат, реакция с аминобензойной кислотой 394
Аминопиридин, спектр ИК 293
2-Аминопиримидин, получение 469
3-Аминопропионовая кислота, получение 247
Аминосахара 423, 462, 463
о-Аминотолуол, реакция Зандмейера 269
Аммиак
реакция с карбонильными соединениями 28
— — натрием и литием 220
Аммонийпикрат, получение 287
Аммонийэтаноат 104
Аммонолиз 242
Ампициллин 129
Амфетамин, спектр ИК 531—533
Анемия серповидноклеточная 489—493
Анетол 324
Анизол
бромирование 296
получение 299
спектр ЯМР 568
Анилин 202
основность 206
получение 215, 259, 260
реакция с азотистой кислотой 266, 267
— — глицерином 218
спектр ИК 238
физические свойства 204
Аномеры 429 и сл., 448
Антикодон 494
Антиметаболит 494
Антихолинэргический агент 242
Антраниловая кислота 282
в реакции Дильса — Альдера 278
9,10-Антрахинон, получение 308
D-Арабиноза 422
получение 443, 445
проекция Фишера 427
синтез по Килиани — Фишеру 446
структура 445
Арабинофураноза 427
Арахиновая кислота 103
Арины 279
L-Аскорбиновая кислота 451
Аспартат-α-кетоглутараттрансаминаза в реакциях переаминирования 397
Аспарагин 382, 383
Аспарагиновая кислота 382, 383
взаимодействие с ферментом аспартазой 396
переаминирование 397
энантиомеры 384
Атебрин (хинакрин) 234, 235
Атропин 232
Ауксохромы 518
Аутосома 242
Ацетали 43
гидролиз 491
образование 18
полимерные 21, 22
Ацетальдегид
альдольная конденсация 69, 72
восстановление 35
гидрат 16
получение 25, 63
реакция с этиламином 28
— — этиленгликолем 20
спектры ИК 84
— УФ 76
Ацетальдоксим, спектр ЯМР 582
Ацетамид 104
спектр ИК 146
— ЯМР 149
2-Ацетамидо-2-дезокси-D-глюкоза 424, 462—463
Ацетат натрия, спектры ИК 146
Ацетилацетон, получение 173
N-Ацетил-D-глюкозамин в полисахариде 453
Ацетилдегидролипоевая кислота, получение 189
Ацетилкофермент А
образование 137, 189
реакция с углекислым газом 137
Ацетилсалициловая кислота, получение 302
Ацетилфосфорная кислота, свободная энергия гидролиза 372
Ацетилхлорид 104
спектр ЯМР 149
Ацетон 8, 335
гидраты, устойчивость 16
енолизация 58, 159
конденсация альдольная 73
— с этилацетатом 172
растворимость в воде 15
реакция с семикарбазидом 29
— — синильной кислотой 24
— — спиртом 22
— — цианид-ионом 6
УФ-поглощение 76
Ацетоуксусный эфир
получение 169, 170
синтезы с 176, 197
Ацетофенон 8, 25
спектры ЯМР 88, 89
Ацетонциангидрин, получение 24
Ацилаза для разделения ферментов 392
Ацилоин 185

Бакелит 304
свойства 304
синтез 304
Барбитураты 468, 494
Барбитуровая кислота 471
образование 467, 468
Бегеновая кислота 103
Белки 30, 382, 401, 413
биосинтез 485, 491, 492
глобулярные 404, 413
структура 407 и сл.
— вторичная 407
— макро 407
— первичная 407
фибриллярные 409, 413
Бензальдегид
бензоиновая конденсация 75
реакция Канниццаро 39
— с ацетоном 73
— — бензиламином 213
— — бисульфатами 25, 26
— — метиламином 28
спектр ИК 85
Бензидин 208, 265
Бензил, реакция с едким натром 39
N-Бензиланилин, спектр ЯМР 240
N-Бензилиденметиламин, получение 28

Бензилдифенилфосфин 362
Бензиловый спирт
  получение 39, 143
  реакция с фосгеном 393
  спектр ЯМР 568
Бензилхлоркарбонат 105
2-Бензил-4-хлорфенол 284
Бензилцианид, восстановление 212
Бензин (дегидробензол) 276, 279
  ароматичность 277
  реакция Дильса — Альдера 278
N-Бензоилаланин, получение 395
о-Бензоилбензойная кислота, декарбоксилирование 132
Бензоилхлорид
  реакция с метанолом 115
  спектр ИК 146
Бензоин 185
  получение 75
Бензойная кислота
  ангидрид 116
  кислотность 108
  спектр ИК 145
  этиловый эфир, спектр ИК 147
Бензол
  реакция с трихлоридом фосфора 366
  спектр ЯМР 560
Бензолониевый анион 274, 275, 280
Бензолсульфохлорид, реакция с аминами 236, 237
Бензонитрил 104
  реакция с этилмагнийбромидом 12
Бензофенон 8
  спектр ИК 85, 88
Бензохинон
  изомеры 285
  получение 294
  спектр ИК 315
  — ЯМР 317
Бензтиазол, масс-спектр 525
Бетанехолхлорид, синтез 415
Биотин
  в биосинтезе жирных спиртов 137
Бисфенол А в синтезе эпоксидных смол 305
Бициклогептенон-4, кривая дисперсии оптического вращения 79, 80
п-Броманизол, реакция с амид-ионом 278
Бромацетофенон
  бромирование 65
  получение 12
м-Бромбензальдегид в реакции Канниццаро 38
м-Бромбензиловый спирт, получение 38
п-Бромбензойная кислота, кислотность 108
9-Бромдекалон, восстановление 65
α-Бромкапроновая кислота, получение 166
о-Бромнитрилфенил, реакция с метилмагнийбромидом 12
3-Бромпропаналь 7
п-Бромфенацилбромид в реакциях S_N2 67
α-Бромфенилуксусная кислота, получение 166
Бромхлорметан 550
2-Бромциклогексанон
  перегруппировка Фаворского 66
  спектр ИК 86
Бугера — Ламберта закон 517, 529
1,4-Бутандикарбоновая кислота см. Янтарная кислота
2,3-Бутандион 7
2-Бутанон, спектр ИК 87
Бутен-2, реакция с бораном 15
Бутиламин
  спектр ЯМР 240
  физические свойства 204
трет-Бутилбензоат
  гидролиз 120
  переэтерификация 122
трет-Бутилкарбинол дейтерированный 36
трет-Бутилкарбоновая кислота, восстановление 143
бис-трет-Бутилкетон, реакция с *трет*-бутилнатрием 34
трет-Бутиловый спирт, получение 143
трет-Бутилфенол, спектр ЯМР 316
1-*трет*-Бутилциклогексанол, получение 32, 34
4-*трет*-Бутилциклогексанол
  изомеры 513
  спектры ИК 514
  хлорирование 531
4-*трет*-Бутилциклогексанон, восстановление 32
γ-Бутиролактон, гидролиз 118
н-Бутирофенон, спектр ИК 87
трет-Бутоксикарбоксазид для защиты аминогруппы 394

Вазопрессин, полипептид 401
Валериановая кислота
  спектр ИК 145
  физические свойства 103
Валин 383
  в организме человека 384
  — пептидной цепи 408
  полимеризация 399
  спектр ЯМР 571, 572
Ванилин 324
  спектр ЯМР 573
Взаимодействия спин-спиновые 552, 579
  константы 555, 556, 578
Винилацетонитрил, гидролиз 111
Винилсульфон, спектр ИК 531, 532
Винилуксусная кислота, получение 111
Виолуровая кислота 471
Водородные связи
  в аминах 204, 205
  — карбонильных соединениях 15, 105 и сл.
Вращение
  оптическое 78, 79
  удельное 78

Габриэля синтез 243
D-Галактоза 422
D-Галактозамин 423, 424
Галловая кислота
  декарбоксилирование 303, 304
  пропиловый эфир 304
Галлы дуба 303
Галогенирование в ароматическом ряду 296
Галюциноген 243
Ганглий вегетативный 243
Гваякол, синтез 324
н-Гексадекан, масс-спектр 526, 527
н-Гексан, масс-спектр 526, 528
2-Гексанон, восстановительное аминирование 212

транс-2-Гексеналь, спектр ИК 84
Гексозы, ацетилирование 440
Гем 493
Гемоглобин
аномальные разновидности 493
изменение структуры 489
Генейкозановая кислота 103
Гентиобиоза в дисахаридах 456, 457
Гены в ДНК 483
Гептаналь, восстановительное аминирование 212
4-Гептен-2-он 7
Гербициды 318
Героин 234
Гетероарин 279
Гидразин, реакция с карбонильными соединениями 28, 29
Гидразобензол
восстановление 265
окисление 265
получение 265
Гидроксиламин
как основание 30
реакция с карбонильными соединениями 28, 29
Гидролиз
амидов 127
иминов 30
эфиров 120
Гидрохинон, получение 303
Гинсберга проба 235, 236, 245
Гистидин 383
Гиосциамин 232
Гипертиреоз 494
Гипоксантин 474
Гистоны 494
в ДНК 482
Гликаровая кислота 434, 448
Гликоновая кислота 435, 436, 448
Гликоген 21, 420, 461, 463
Гликозиды 430-433, 448
D-Гликуроновая кислота 437, 438
Глифталь, получение 141
Глицероальдегид 421, 422
реакция с фосфодиоксиацетоном 74
3-фосфат, получение 63
Глицерин, получение из жиров 135
Глицериновый альдегид, получение 20
Глицеро-1-фосфорная кислота, гидролиз 372
Глицилаланин, дипептид 400
синтез 405
Глицин 383
бензиловый эфир, получение 396
полимеризация 399
реакция с водой 387
Глицит 434
Глобин 493
γ-Глутамилцистеинилглицин (глутатион), структура 403
Глутамин 382, 383
Глутаминовая кислота 382, 383
декарбоксилирование 389
получение 392, 397
Глутаровая кислота
дегидратация 135
физические свойства 133
Глутаровый альдегид, получение 135
Глюкаровая кислота, получение 435
Глюкоза 21, 420
аномеры 425
ацетилирование 440
восстановление 434
глюкозиды 431
деградация 443, 446
енолизация 64
мутаротация 429
окисление 444, 445
— биологическое 436, 438
пиранозная форма 424, 426
получение 459
синтез 442, 443
спиртовое брожение 63, 64
стереохимия 444 и сл.
структура 422, 425, 427, 428
фуранозная форма 425, 426
D-Глюкозамин 423, 424
аномеры 430
Глюкозидаза 432
Глюкозиды 448
Глюцит 434
Глюкозо-6-фосфат, образование 63
Глюкозо-1-фосфорная кислота, гидролиз 372
D-Глюконолактон, получение 436
Глюкопираноза 424
аномеры 429
мутаротация 464
окисление 436
проекции Фишера 427
форма кресла 428
Гомо-γ-линолевая кислота 192, 193
4-Гомосульфаниламид 355
Гриньяра реактив
реакция с нитрилами 12
синтез 110
Гуанидин 463
конденсация с эфиром 472
получение 468
Гуанин 474
в нуклеиновых кислотах 471, 481
синтез 472
Гуанозин 473, 474
D-Гулоза 422
структура 447

Дакрон, получение 135
Дансилхлорид 418
Дау-процесс 287
Дегидролипоевая кислота, получение 189
Деградация
по Эдману 404, 413
сахаров 442 и сл.
— по Волю 443, 448
— — Руффу 443, 449
Дезаминирование 270, 279, 413
аминокислот 396
в организме 398
Дезоксиаденозин 474
Дезоксигуанозин 474
Дезоксиинозин 474
2-Дезокси-D-рибоза 423
в ДНК 481
получение 466
Дезоксирибозиды 473
Дезоксисахара 423, 449
Дезоксиуридин 474
Дезоксифенилаланин, декарбоксилирование 397

Дезоксицитидин 473, 474
α-Декалин, окисление по Оппенауэру 34
α-Декалон 34, 65
Декаплирование в ЯМР 557, 558
Декарбоксилирование 102, 131, 152
  аминокислот 396
Декстрин 420, 461, 463
Денатурация полипептидов 412, 413
D-Дендрокетоза 452
Десульфуризация 38, 43
Детергенты 342 и сл.
Диазальд 224
Диазоаминобензол (триазен), получение 273
Диазометан
  ацилирование 112
  получение 224
  реакция с карбоновыми кислотами 116
Диазония ацетат, реакция с этанолом 270
Диазония соли
  восстановление 271
  в реакции Шимана 267, 268
  гидролиз 268
2,6-Диамино-4-оксипиримидин, образование 472
Диацетил, енолизация 59
Дибензиламин, получение 213
Дибензилхлорфосфат в синтезе нуклеотидов 479
Ди-*трет*-бутилкарбинол, получение 34
15,16-Дигидро-15,16-диметилпирен, спектр ЯМР 582, 583
Дигиталис 432
Дигитоксигенин 433
Диизопропилфторфосфат, токсичность 243
2,5-Дикарбэтокси-1,4-циклогександион, образование 199
Диметиламин, физические свойства 204
N,N-Диметиланилин 202
  N-оксид, получение 229
  физические свойства 204
N,N-Диметилбензоламин 202
Диметилдисульфид 327, 328
  спектр ИК 357
Диметилкарбонат 105
Диметилкетон 8
Диметилметилфосфонит 359
N,N-Диметилмочевина 105
Диметилоксалоацетат, получение 172
N,N-Диметилпиперазин 203
2,6-Диметилпиридин в синтезе по Ганчу 216, 217
Диметилпропановая кислота 102
Диметилсемикарбазон, получение 29
Диметилсульфат 328
Диметилсульфид 327, 328, 331
  спектр ИК 357
  — ЯМР 358
Диметилсульфоксид 328, 335
  спектр ИК 357
Диметилсульфон 328, 342
  спектр ИК 357
  — ЯМР 358
Диметилсульфонийметилид, получение 348
2,5-Диметилтиофенол, получение 336
трео-Диметил-(3-фенил-2-бутил)аминоксид, пиролиз 229
Диметилфосфинистая кислота 360
Диметилфосфиновая кислота 361
Диметилфосфиноксид, получение 369
Диметилфосфонат 361
N,N-Диметил-1-циклогексенамин 226
5,5-Диметил-1,3-циклогександион, получение 179
Диметилэтилбензилфосфония гидроксид 362
2,2-Диметоксипропан, получение 22
Димсилнатрий 349 и сл.
1,4-Динитронафталин, получение 270
2,4-Динитрофенилгидразин 271
  как основание 30
  реакция с альдегидами 28, 29
  — — хинонами 313
2,4-Динитрофенилгидразон, получение 29
2,4-Динитрофторбензол, реакция с аминокислотами 396
1,4-Диоксан 330
Диоксиацетон 421
1,4-Диоксиметилциклогексан, получение 140
1,3-Диоксолан 330
Диолы 15
Дипропиламин, спектр ИК 238
Дисахариды 454 и сл.
Дисперсия оптического вращения 90
Диспропорционирование фенильных радикалов 295
Дисульфиды 327
2,5-Дитиагексан-2,2-диоксид(сульфон) 330
2,5-Дитиагексан-2-оксид (сульфоксид) 330
1,4-Дитиан 330
2,4-Дитиапентан 330
1,3-Дитиолан 330
Дифениламин 202
  спектр ИК 239
  физические свойства 204
Дифенилдисульфид, получение 338
2-Дифенилендисульфидкарбоновая кислота, реакция с диазометаном 116
Дифенилкарбинол, получение 25
Дифенилкетон 132
2,2-Дифенилпропаналь 7
3,3-Дифенил-2-пропенкарбоновая кислота, декарбоксилирование 131
Дифенилсульфид 329
Дифенилсульфоксид, синтез 329
Дифенилсульфон, синтез 329
N,N′-Дифенилфенилфосфоновой кислоты диамид 361
Дифенилфосфинистой кислоты хлорангидрид 361
Дифенилфосфиновой кислоты хлорангидрид 368
1,1-Дифенилэтилен, получение 131
1,3-Дифосфоглицериновая кислота
  гидролиз 372
  получение 63
Дифосфорная (пирофосфорная) кислота 371
2,3-Дихлоргидрохинон, получение 309
1,2-Дихлор-1,1-дифторэтан, спектр ЯМР 583
2,3-Дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинон как окислитель 309
Дихлоркарбен, образование 302
Дихлоруксусная кислота, кислотность 108
Дихлорфенилфосфин
  восстановление 365
  получение 365
4,4′-Дициандифенил, получение 269

1,2-Дициан-1,2-дифенилэтан, получение 199
Дициклогексилкарбодиимид (ДЦК) 394
реакция с кислотами 125
N,N′-Дициклогексилмочевина, получение 126, 394
Дициклопентилкетон, получение 14, 15
Диэтиладипинат в конденсации Дикмана 173
Диэтиламин, физические свойства 204
Диэтилмалонат, реакция с пропаналем 175
Диэтилсульфид, окисление 341
Диэтилсульфоксид, получение 341
N,N-Диэтил-*м*-толиламид, спектр ЯМР 564
Диэтилфумарат, спектр ЯМР 585
ДНК 373, 423, 467, 494
гидролиз 466, 481
структура 480 и сл.
Додецилметиламин, получение 144
Дофамин 323
получение 397
Дурохинон
спектр ИК 315
— ЯМР 317

Енамины 225
Енолизация
альдегидов 53 и сл.
в биохимии 63, 64
кетонов 58
Енолят-ион 51, 55 и сл.

Жиры 135 и сл., 152

D-Идоза 422
L-Идуроновая кислота 437
Излучение
поглощение молекулами 499
электромагнитное 497—499
— частота 497, 498
— энергия 498
Изоамиламин, спектр ЯМР 251
Изобутанол, спектр ЯМР 567
Изобутиламин
спектр ЯМР 241
физические свойства 204
Изобутилен, окисление 13
Изовалероальдегид, спектр ИК 531, 532
Изолейцин 383, 384
конфигурации 385
Изолимонная кислота
в цикле Кребса 188
окисление 190
получение 190
Изомальтоза, получение 461
Изомасляная кислота
амид, получение 124
ангидрид, реакция с аммиаком 124
нитрил, получение 112
Изомасляный альдегид, получение 13
Изониазид, получение 218
Изопропанол, спектр ЯМР в смеси с пропилформиатом 581
Изопропиламин
спектр ИК 238
— ЯМР 251
Изопропилформиат, смесь с изопропанолом, спектр ЯМР 581
Изотопный обмен 529
Изофорон 8
Изохинолин 203, 249
Изоцианаты
получение 214
реакция с водой 214
Илиды 194, 195
Инозин 473, 474
Инозит 463, 465
Инсулин, структура 402
3-Иод-2-Нитрометоксибензол, получение 269

Кадаверин 207, 208
Канцероген 243
Каприловая кислота 103
Каприновая кислота 103, 166
Капролактам 249
полимеризация 142
Капронитрил, восстановление 12
Капроновая кислота 103
Капроновый альдегид, получение 12
Капсаицин 231, 232
Карбаминовая кислота 243
Карбиноламины 224
Карбобензоксихлорид, получение 393
Карбоксилаза в биосинтезе жирных кислот 137
Карбоксипептидазы, ферменты 403
N-Карбэтоксиазанонатетраен 207
2-Карбэтоксициклопентанон, получение 173
β-Каротин 521
Катализаторы 6, 29
Кератин 409
Кетали 18, 43
гидролиз 441
получение 22
Кетимин 224
5-Кетобицикло[2,2,1]гексан, спектр ИК 86
Кетоглутаровая кислота
в цикле Кребса 188
декарбоксилирование 190
переаминирование 397
получение 190
Кетоза 420, 449
кетали 430
окисление 434
ряд 423
Кетоны
альдольная конденсация 73, 74
восстановление 32
методы синтеза 9
проекции Ньюмена 33
спектры УФ 76 и сл.
хиральность 32, 80
Кислота карбоновая 5
восстановление 143
кислотность 106, 152
Кодеин 233
Кодел, получение 140
Кодон 494
в ДНК 483
— матричной РНК 487
изменения в 489
терминирующий 489
Кокаин 232, 233
Колебания в молекуле
аналитического значения 505

антисимметричные 504
валентные 500—503, 505
деформационные 500—503
метиленовые ножничные 505
метильные, асимметричная деформация 505
обертоны 501
основные 501
расчеты частот 503 и сл.
симметричные 504, 506
Коллаген 413
структура 410
Конденсация
альдольная 80
ацилоиновая 185, 194
бензоиновая 90
Дикмана 173
Кнёвенагеля 173, 174
Перкина 173, 177, 195
сложноэфирная Кляйзена 169, 170, 179, 195
Кониин 231
Коричная кислота 8
получение 174
Коричный альдегид 8
Кофеин 472
Кофермент 135, 152, 413
в биосинтезе 137
восстановление 312
Коэффициент
погашения 517
— молярный 517, 530
экстинкции 517
Крахмал 21, 420, 459
гидролиз 455
Крезол
изомеры 284
получение 293
спектры ИК 314
физические свойства 284
Креозот 284
Кротоновый альдегид, получение 71, 72
Ксантин в нуклеиновых кислотах 471
n-Ксилол, окисление 10
D-Ксилоза 422
D-Ксилулоза 423
Кумол, окисление 288
Кураре, яд 234

Лакриматор 90
Лактам 101, 152
Лактоза
аномеры 455, 456
получение из глюкозы 455
Лапахол, получение 311
Лапахон, получение 311
Лауриновая кислота 103
Лейцин 383, 384
энантиомеры 392
Лексан, получение 140
Летрил, получение 458
Лизергиновая кислота 235
D-Ликсоза 422
Лимонен, спектр ИК 510
Лимонная кислота
в цикле Кребса 188, 195
изомеризация 190
получение 189, 190
Липиды 137
Липоевая кислота 189
в цикле Кребса 188

Магнитная неэквивалентность 559
Магнитная эквивалентность 559, 561, 578
Магнитогирическое отношение 538
Майлар, получение 140
Малатион 197
Малеиновая кислота, физические свойства 133
Малонилкофермент А, образование в организме 137
Малоновая кислота 133, 134
Малоновый эфир 177
конденсация с мочевиной 467
Мальтоза в дисахаридах 454, 455
получение из крахмала 455, 461
Маннит, получение 434
D-Манноза 422
синтез 442
— маннита из 434
структура 447
D-Маннововая кислота 448
Маргариновая кислота 103
Масла 135, 153
Масляная кислота 103, 108
Масляный альдегид, спектр ЯМР 88, 89
Масляный желтый 264, 272
Мезитила окись 8
получение 73
реакция с метанолом 41
спектр УФ 76
Мейзингеймера комплекс 275, 279
Ментол, реакция с толуолсульфинилхлоридом 352
Меркаптаны (тиолы) 326
2-Меркаптодифенилметан, спектр ИК 510, 511
3-Меркаптопропионовая кислота, получение 337
Мерлон 140, 141
Мескалин 285
Метадон 249, 250
Метаналь 7
Метанол
получение 39
смесь с фенолом, спектр ЯМР 566
Метансульфеновая кислота 328
Метансульфинилхлорид 328
Метансульфиновая кислота 328
Метансульфокислота 328
метиловый эфир, спектр ИК 356
Метансульфохлорид 328
Метантиол 327, 328, 331
Метиламин 201
водородные связи 204
реакция с бензальдегидом 28
физические свойства 204
n-Метиланизол, реакция с бромистоводородной кислотой 293
N-Метиланилин 202
спектр ИК 239
физические свойства 204
N-Метилацетамид 104, 127
Метилацетат 104, 121
N-Метилбензиламин, спектр ЯМР 240
Метилбензоат, получение 115, 122
м-Метилбензойная кислота, этерификация 114

Метил-*трет*-бутиламин 201
Метилвинилкетон 8
Метилглюкозид 23
10-Метил-α-декалон
абсолютная конфигурация 82
получение 68
Метилдиазотат-ион 224
2-Метил-1,3-диоксолан, получение 20
Метилдифосфат, получение 371
N-Метилдодеканамид, восстановление 144
Метилентрифенилфосфоран 362
Метилизобутенилкетон
реакция с метиламином 41
— — хлором 62
Метилирование сахаров 441
4-Метилкротоновый альдегид, получение 72, 73
Метилметансульфенат 328
Метилметансульфинат 328
Метилметансульфонат 328
Метил-(2-нафтил)фосфинистая кислота 369
2-Метил-1,4-нафтохинон 315
окисление 321
спектр ЯМР 318
Метиловый оранжевый 282
Метил-*n*-оксифенилкетон, бромирование 65
3-Метил-2,4-пентандион, получение 69
3-Метил-2-пентанон, получение 176
Метилпропионат, конденсация с этиленкарбонатом 172
Метилсалицилат, масс-спектр 526—528
Метил-2,3,4,6-тетра-O-метил-α-D-глюкозид, получение 441
5-Метил-2-тиагексан 330
Метил-*n*-толилсульфоксид 341
Метилтрифосфат, получение 371
Метилфенилкетон 8
3-Метил-3-фенилпентановая кислота, получение 111
Метилфенилсульфид 327
Метилфенилфосфин, получение 366
Метилфенилфосфиновой кислоты хлорангидрид 361
Метилфенилфосфонистая кислота
хлорангидрид 369
этиловый эфир, получение 369
Метилфосфат, получение 371
Метилфосфиновая кислота 361
Метилфосфонистая кислота 359
3-Метилфуран, получение 131
3-Метил-2-фуранкарбоновая кислота, декарбоксилирование 131
Метилхлорметилкетон, енолизация 58
Метил-α-хлорпропилкетон, восстановление 65
Метилциклогексан, растворитель для УФ-спектроскопии 518
2-Метил-1,3-циклогександион, получение 69
4-Метилциклогексанол 533
2-Метилциклогексанон, получение 66
4-Метилциклогексанон, восстановление 34
N-Метилциклопентанамин 202
Метилциклопропилкетон, реакция с бромом 62
N-Метилэтанамид 104
Метилэтаноат 104
N-Метил-N-этиланилин 202
Метилэтилкетон 8, 25
Метилэтилпентилсульфонийхлорид, получение 340
Метилэтилфенилбензилфосфонийхлорид 364
Метилэтилфенилфосфиноксид 364
N-Метил-N-этилциклопентанамин 202
Метионин 383
Метициллин 513
Метод Шоттена — Баумана 395
n-Метоксибензальдегид 25
α-Метоксибензойная кислота 109
n-Метоксибензойная кислота, кислотность 108
β-(*n*-Метоксибензоил)пропионовая кислота, получение 299
4-Метокси-4-метилпентанон-2, получение 41
β-Метоксинафталин 290
3-Метокси-2-нитроанилин, иодирование 269
Метоцель 462
Миастенил 243
Миристиновая кислота 103
Молекулярная масса 523
Молочная кислота в цикле Кребса 188
Монодейтероэтанол, спектр ИК 531—532
Моносахариды 420
восстановление до глицитов 433—434
окисление 434—435
этерификация 440
Морфин 233
биосинтез 295
диацетат 234
Морфолин 203, 204
Мочевая кислота 398, 399
разложение 471
синтез 471
Мочевина 101, 105
выделение из организма 398
конденсация с эфирами 467—470
реакция с азотистой кислотой 223
Мультиплетность сигнала в ЯМР 553
Муравьиная кислота 7, 103
получение 133, 438
Мутаген 243
Мутация 489
Мутаротация 429, 449
Мыла 136, 153, 342

Надуксусная кислота 103
Найлон, получение 142
Наркотик 243
Наркотин 233
Натрацетоуксусный эфир, получение 169
Натрия дитионит, восстановитель 265
Натрия салицилат, получение 301
Нафтилин 545
α-Нафтиламин 202
β-Нафтиламин 208
Нафтилбромид, получение 132
β-Нафтойная кислота 102
β-Нафтол
получение 288
реакция с диазометаном 290
Нафтохинон
изомеры 307
спектр ИК 315
— ЯМР 317
Нервная система
парасимпатическая 243
центральная 243

Никотин, синтез 231
Никотинамид 35
Никотиновая кислота, получение 217
Нингидрин, реакция с аминокислотами 388
Нитрилы 10, 11
м-Нитробензоилхлорид, получение 130
м-Нитробензойная кислота, реакция с тионилхлоридом 130
n-Нитробензойная кислота, кислотность 108
Нитробензол
восстановление 215, 258, 262, 263, 265
гидрирование, каталитическое 262
масс-спектр 526
получение 260—261
N-Нитрозодиметиламин, токсичность 222
n-Нитрозо-N,N-диметиламин 261
n-Нитрозо-N,N-диметиланилин 223
N-Нитрозодиэтиламин 222
N-Нитрозо-N-метиламин, получение 222
N-Нитрозо-N-метилмочевина 224
N-Нитрозо-N-метил-*n*-толуолсульфонамид 224
Нитропропан, спектр ЯМР 556—567
n-Нитрофенилуксусная кислота, спектр ИК 531
Нитрофенол, изомеры 298
2,4-Нитрохлорбензол, нуклеофильное замещение 274
Новокаин 247
Номенклатура
альдегидов 7
аминов 201 и сл.
аминокислот 382 и сл.
карбоновых кислот 101 и сл.
кетонов 7
моносахаридов 420 и сл.
полипептидов 400
Нонадекановая кислота 103
7-Норборнанон, спектр ИК 86
19-Норпрогестерон, спектр ЯМР 570—571
Норэпинефрин 323
Норэтистерон, синтез 23
Нуклеиновые кислоты 466 и сл.
бактериофагов 473
гидролиз 466
структура 480 и сл.
двойная спираль 482
Нуклеозиды 433, 473, 474
гидролиз 466
синтез 475 и сл.
Нуклеотиды 466, 474
гидролиз 466
синтез 479 и сл.
циклические 475
Нуклеофильное замещение 66, 67
Нуклеофильное присоединение 5, 6, 15 и сл., 33, 40—42

Обессеривание, восстановительное 346
Обмен конформационный 563
Озазон 439, 449
Окисление аэробное 194
белков 187
глюкозы 186
жиров 187
n-Оксиазабензол 272
3-Оксибутаналь, дегидратация 70—72
2-Окси-4-метилазобензол, синтез 272
4-Окси-4-метил-2-пентанон, получение из ацетона 73
5-Оксиметилурацил 474
в бактериофагах 473
5-Оксиметилцитозин 474
в бактериофагах 473
4-Оксипентан, получение 65
2-Оксипиридин 464
Оксипролин 382, 383
в коллагене 410
пептидной цепи 408
3-Оксипропантиол, получение 337
3-Оксипропионовая кислота, получение 41
Окситоцин 401
n-Оксифенацилбромид, получение 65
2-Оксоциклогексанкарбоновая кислота, декарбоксилирование 131
2-Оксиэтилметил-2-метилпропандиоат, получение 172
Окта-О-метилцеллобионовая кислота, получение 457
Октанол-1, спектр ЯМР 576
Олигосахариды 453 и сл., 464
Оний 233
Оранжевый II 273

Пальмитиновая кислота 103, 137
Папаверин 233
Паракрасный 282
Паральдегид 27
Параформальдегид 27
Пеларгоновая кислота 103
Пенициллин, спектры ИК 512 и сл.
Пенициллиназа 513
Пенициллоиновая кислота 513
Пентабарбитал натрия (нембутал) 468, 469
Пентадекановая кислота 103
Пентакозановая кислота 103
Пентаналь натрия, получение 468
2,4-Пентандион
алкилирование 69
енолизация 58, 59, 88
спектр ИК 88
Пентановая кислота, водородные связи 106
Пентанол-1, водородные связи 106
2-Пентанон 7
Пентафенилфосфоран 362
1,1,2,3,3-Пентахлорпропан, спектр ЯМР 582
Пентахлорфенол 285
3-Пентен-2-он, спектр ИК 87
Пентоза в составе нуклеиновых кислот 466
Пептиды 399 и сл., 413
синтез 404 и сл.
Переаминирование аминокислот и α-кетокислот 30, 396
Перегруппировка
Бекмана 249
бензидиновая 266
Вольфа 113, 114, 153, 214
Гофмана 214
Кляйзена 292, 318, 319
Курциуса 214, 243
Лобри де Брюйна — ван Экенштейна 437
пинаколиновая 13, 14
α-Пиколин, реакция с метилиодидом 249
β-Пиколин 217
Пикриновая кислота, реакция с аммиаком 287

Пимелиновая кислота 133
Пинаколин, окисление 14
Пинакон, протонирование 14
α-Пинен
масс-спектр 523
спектр ЯМР 546
Пиперазин 203
N-Пиперазинкарбоновой кислоты этиловый эфир, спектр ЯМР 250
Пиперидин 203, 204
Пиперидиниядн этилмалонат 175
Пиран 424
Пиранозиды 430, 449
Пиридин 203
выделение из смолы 216
основность 206
реакция с хлорангидридами кислот 221
синтез по Ганчу 216
спектр ИК 239
— ЯМР 545
физические свойства 204
Пиридоксаль 398
Пиридоксальфосфат, реакция с аминокислотами 30, 398
Пиридоксамин 398
Пиридоксин 398
Пиримидин 466, 467
Пировиноградная кислота
в цикле Кребса 188
получение 63, 191, 396
Пирогаллол 303, 304
Пирокатехин
получение 302
спектры ИК 314
— ЯМР 316
Пиррол 203, 207
Пирролидин 203
Поликарбонаты, получение 140
Поликонденсация аминокислот 399
Полипептиды
анализ 402, 403
гидролиз 402
синтез 401
структура 407 и сл.
Полисахариды 420, 449, 453 и сл., 459
гетеро 454
гомо 454
строение 459
Полистирол в синтезе пептидов 407
Полуацетали 44
получение 18
циклические 20, 21
Полукетали 18 и сл.
Потенциал
действия 243
ионизации 529
Правило
азотное 525, 529
Бредта 60
Крама 33, 44
октантов 81, 90
Шулери 548
Проекции
Фишера 424 и сл.
Хеуорса 425, 428
Пролин 382, 383
в пептидной цепи 408
Пронтозил 353
Пропаналь 7
альдольная конденсация 72
реакция с диэтилмалонатом 175
Пропановая кислота 102
спектр ЯМР 148
физические свойства 103
Пропанон 7
1-Пропантиол, спектр ИК 356
Пропиламин, физические свойства 204
Пропилбензол, получение 36
Пропиленимин 208
н-Пропилфениловый эфир 292
Пропионитрил 104
Простагландины 166, 191 и сл.
синтез 192
физиологическая активность 193
Протоны
анизохронные 550
изохронные 549
магнитно-эквивалентные 549
Псевдомочевая кислота 471
Псевдоуридин 474
в РНК 473
D-Псикоза 423
Птомаины 208
Пурины в нуклеиновых кислотах 466, 471
Путресцин 207, 208

Равновесие кето-енольное 86
Реактив
Бенедикта 436, 449
Виттига 183
Гриньяра 341
Сэнгера 396, 402, 413
Толенса 436, 449
Фелинга 436, 437, 449
Фентона 443
Реакция
азосочетания 272
алкилирования 168, 210, 219
альдольной конденсации 53
аннелирования по Робинсону 179 и сл.
Арбузова 370
Арндта — Эйстерта 112, 153
Вильямсона 291
Виттига 166, 183—185, 193, 369
восстановления по Кижнеру — Вольфу 37, 44
— — Клемменсену 36
— — Меервейну — Пондорфу — Верлею 34
галоформная 62, 63, 90
Гаттермана 268, 269
Геля — Фольгарда—Зелинского 389
Гинсберга 342
Гомберга — Бахмана 281
Гофмана 213, 214, 246
декарбоксилирования 102, 131
Дикмана 198
Дильса — Альдера 278, 310
диспропорционирования 38, 39
Зандмейера 268, 269
Канниццаро 38, 44, 73
Кнёвенагеля 174
Кольбе 301
конденсации 142
Михаэля 178 и сл., 184, 195, 368
окисления по Оппенауэру 34
переаминирования 43
перегруппировки Фаворского 66, 90

переэтерификации 121, 153
присоединения по *Михаэлю* 165, 168
Реймера — Тимана 302
Реформатского 181—182, 195
сопряженного присоединения 44
Сторка 226
Толленса 449
Торпа 368, 375
ферментативные 35
Хунсдикера 132
цианэтилирования 180, 182
Чичибабина 249
Шимана 267
Шоттена — Баумана 221
этерификации по Фишеру 114, 154
Резонанс двойной 577
Резонансная частота 540
Резорцин 301, 303
Резорциновый желтый 301
Ретикулум 596
11-*цис*-Ретиналь, сопряжение 521
Рибоза 422
в нуклеиновых кислотах 481
получение 466
формы пиранозные 426
— фуранозные 427
Рибозиды 473
Рибонуклеаза, структура 410, 411
Рибосома 485, 494
D-Рибулоза 423
РНК 373, 494
гидролиз 466, 481
информационная 485
комплекс с аминоацилом 485, 490
матричная 485
рибосомная 485
синтез 489
структура 481
транспортная 485

Салициловая кислота 109
водородные связи 109
метиловый эфир, получение 301
Салициловый альдегид, получение 302, 324
Сафрол 324
Сахароза 457
Связи в соединениях
гликозидные 431
макроэргические 371
разрыв 516
Себациновая кислота 133
Семикарбазид, реакция с карбонильными соединениями 28, 29
Семихинон, образование 308
Синильная кислота, реакция с ацетоном 24
Септицемия 374
Сера
кратные связи 332
орбитали 332
Серин 383, 384
Сероводород 326, 331
Серотонин 235
Синтез
Габриэля 210, 211, 390
изохинолинов по Бишлеру — Напиральскому 219
Килиани — Фишера 442 и сл., 446, 450
Штреккера 390, 419
эфиров по Вильямсону 338, 441
Скополамин 232, 233
Сорбит, получение 434
D-Сорбоза 423
Спектроскопия 497
ИК 497, 500 и сл., 514—515
масс 497, 522 и сл.
УФ 497, 520 и сл.
ЯМР 497, 537 и сл., 575 и сл.
Спектры ИК
алканов и циклоалканов 504 и сл.
алкенов 507—508
амидов 147
аминов 237 и сл.
ацетона 502
трет-бутильной группы 506—507
н-гексана 507
1-гексена 502
карбонильных соединений 83 и сл., 144 и сл., 502
лимонена 510
меркаптофенилметана 510—511
метилциклогексана 507
пенициллина 512
сераорганических соединений 355 и сл.
сложных эфиров 147
толуола 509
ундекаля 508, 509
фенил-3-бутил-2-ола 511
фенолов и спиртов 314 и сл.
циклогексана 507
Спектры УФ 512
карбонильных *соединений* 76 и сл.
стероидов 78, 521
электромагнитные 497 и сл.
электронные 515
Спектры ЯМР
альдегидов 88 и сл.
аминов 240 и сл.
карбоновых кислот 148 и сл.
кетонов 88, 89
фенолов и спиртов 314 и сл.
эфиров малоновой кислоты 199—200
Спины ядерные 537—538
Стеариновая кислота 103
синтез 137 и сл.
Стрептомицин 458
Структура Кекуле 276
Субериновая кислота 133
Сукцинилкофермент в цикле Кребса 188
Сукцинилтиокиназа в цикле Кребса 188
Сукцинилхолиниодид 234
Сульфадиазин 354, 496
Сульфамидные препараты 353 и сл., 374
Сульфамиды, устойчивость 327
Сульфапиразин 354
Сульфатиазол 354
Сульфаэтидол 354
Сульфиды 326
Сульфиновая кислота, диастереомеры 351
Сульфокислоты 342
Сульфоксиды, конфигурация 325
Сульфоны 342

D-Тагетоза 423
Талидомид, хромофоры 355, 535
D-Талоза 422
Таннин в галлах 303
Теобромин 472

Теофиллин 472
Тератоген 355, 374
Терефталевая кислота
  диметиловый эфир, восстановление 140
  реакция с этиленгликолем 135
  хлорангидрид, восстановление 10
Терефталевый альдегид, получение 1
Терилен, получение 135
п-Трифенил, получение 282
2,4,4,6-Тетрабромциклогекса-2,5-диенон, получение 297
Тетрагидропиран 424
Тетракозановая кислота 103
Тетраметилазиридин 208, 209
Тетраметиламмонийхлорид 202
2,2,3,3-Тетраметилбутан, масс-спектр 536
Тетраметилсилан в ЯМР-спектроскопии 542
Тетраметилэтилен, реакция с соляной кислотой 6
Тетроза, конфигурации 421, 422
Тиаминпирофосфат (ТПФ) 189, 195
2-Тиабутан 330
Тиантрен, монооксид 341, 377
Тимидин 473, 474, 478
Тимин 469, 474
  в ДНК 481
  получение 470
  рибозид 474
Тиобензол 327
Тиогидантоин, получение 404
Тиокетоны, устойчивость 327
м-Тиокрезол, получение 336
Тиоксантон, получение 379
Тиолы
  окисление 342
  синтез 335 и сл.
Тиометилацетат, получение 136
Тиомочевина, гидролиз 337
  конденсация с эфиром 468—470
2-Тиоурацил, получение 476
Тиофенолы
  синтез 335
  спектры ИК 356
Тирозин 383, 384
м-Толил-*о*-этилдитиокарбонат, получение 336
м-Толуидин 202, 204
Толуол, спектр ИК 510
п-Толуолсульфинилхлорид 352
Толуолсульфиновая кислота, получение 341
Трансаминазы в реакциях переаминирования 397
Трегалоза 464
D-Треоза 422
  фуранозные формы 426
Треонин 382, 384
  конфигурации 385
Трибензилфосфат 360
2,3,5-Три-О-бензоил-β-D-рибозиламин, конденсация с β-этокси-N-карбэтоксиакриламидом 477
2,4,6-Трибромфенол 297
2,4,6-Три-*трет*-бутилфенол, окисление 294
Тридекановая кислота 103
Трикозановая кислота 103
2,4,6-Триметилбензойная кислота, получение 110
2,3,6-Три-О-метил-D-глюкоза, получение 460
2,2,4-Триметилпентан, растворитель для УФ-спектроскопии 518
Триметилсульфонийиодид, реакция с гидридом натрия 348
Триметилсульфонийхлорид 328, 331
Триметилфосфин 362
  получение 368
Триметилфосфит 360
цис-3,3,5-Триметилциклогексанол, спектр ИК 533, 534
Триоза, конфигурации 421
1,3,5-Триоксан 27
3,4,5-Триоксибензойная кислота, получение из таннина 303
Трипропиламин, спектр ИК 238
Триптицен, получение 278
Триптофан 383, 389
Трифениламин 202, 204
α,α,β-Трифенилпропионитрил, получение 199
Трифенилфосфин
  в реакции Виттига 183
  реакция с металлиодидами 367
  синтез 199
Трифосфорная кислота 371
Трифторуксусная кислота, кислотность 108
Трифторуксусный альдегид, гидрат 16
2,4,6-Трихлорпиридин, образование 467
Трихлоруксусная кислота, кислотность 108
Трицикло[2,2,2]октандион-3,5, енолизация 60
Триэтиламин 201
Триэтилфосфид в реакции Арбузова 370
Триэтилфосфиноксид, получение 368
Тропан 232
Тубокураринхлорид в яде кураре 234

Убихинон 312
Уксусная кислота 103
  восстановление 143
  кислотность 108
  получение 134
  спектр ЯМР 149
  физические свойства 103
  хлорангидрид, реакция с тиолами 136
Уксусный ангидрид 104
  конденсация с бензальдегидом 174
  спектр ИК 146
  — ЯМР 149, 151
Ундеканаль, спектр ИК 508—509
Урамил 471
Урацил 474
  в нуклеиновых кислотах 469, 481
  получение 469—470
Уретан 293
Уридин 473, 474
  модификация 478
  синтез 477
Уридиндифосфат-α-D-глюкоза (УДФ-глюкоза), окисление 437
Урушиолы 303

9,10-Фенантрахинон, получение 308
Фенацетин, спектр ЯМР 585
Фенилаланин 383
  в организме человека 384
  конфигурация 385
  получение 391

Фенилацетилен, спектр ЯМР 568
Фенилацетонитрил, гидролиз 111
Фенилбензолсульфенат, синтез 329
Фенилбензолсульфинат, синтез 329
Фенилбензолсульфонат, синтез 329
1-Фенил-2-бутанон, получение 68
3-Фенил-2-бутанон
  реакция с галогенами 57
  дейтерирование 54, 55
транс-2-Фенил-2-бутен, получение 229
4-Фенил-3-бутенон-2, получение 73
2-Фенил-3-бутин-2-ол, спектр ИК 511—512
Фенилгидразин 271
  реакция с карбонильными соединениями 28, 29
Фенилгидроксиламин
  восстановление 261
  окисление 261
  получение 260
Фенилдиметилфосфинит 360
Фенилизопропилкетон, альдольная конденсация 67
Фенилизотиоцианат для анализа полипептидов 404
Фенилкетонурия в организме человека 384
3-Фенил-2-пентанол, получение 33
3-Фенил-2-пентанон, восстановление 33
β-Фенилпропионовая кислота 8, 102
1-Фенил-2-пропанон, алкилирование 68
β-Фенилпропионовый альдегид 8
Фенилстирилкетон, реакция с метиллитием 42
α-Фенил-α-стирилэтанол, получение 42
Фенилуксусная кислота
  получение 111
  реакция с бромом 166
  спектр ИК 145
  этиловый эфир 170, 171
о-Фенилфенол 284
Фенилфосфин, получение 365
Фенилфосфонистой кислоты хлорангидрид 361
Фенилфосфоновой кислоты диамид 361
β-Фенилэтиламин, получение 212
Фенобарбитал 468
Феноксантин 377
Фенол 284
  ацилирование по Фриделю — Крафтсу 299
  бромирование 296
  восстановление 293
  нитрование 298
  окисление 294
  реакция с фталевым ангидридом 300
  синтез 287
  смолы 304 и сл.
  спектр ЯМР 316, 566
Фенолфталеин, получение 300
Фермент 413
Фиброин шелка 409
Флавинаденозиндинуклеотид
  в дезаминировании аминокислот 396
  восстановление 313
  перенос электронов 312, 313
Флавинмононуклеотид 313
Флавопротеид (ФАД) в окислительном фосфорилировании 312
Флуоресценция 516
Фолат 374
Фолиевая кислота, образование в бактериях 354
Формалин 16
Формальдегид 7
  в реакции Канниццаро 39
  растворимость в воде 16
  получение 438
4-Формилбензолсульфокислота 8
Формилуксусной кислоты этиловый эфир 468
Формилциклогексан, получение 185
Фосген 140
Фосфаты биологические 373
Фосфина оксид 360
Фосфинистая кислота 359, 362
  изомеризация 360
Фосфиновая кислота 360, 362
Фосфины 361, 362, 367
  окисление 366
  получение 365
  стереохимия 364
Фосфоглицериновая кислота 63
Фосфодиоксиацетон
  получение 63
  реакция с глицеральдегид-3-фосфатом 74
Фосфоенолпировиноградная кислота 63
  гидролиз 372
Фосфонистая кислота 359, 362
  изомеризация 360
Фосфораны 361, 362
  получение 369
Фосфора оксихлорид 361
Фосфоресценция 516
Фосфорилирование окислительное 312, 318
Фосфорилтрихлорид 361
Фосфористая кислота 359
  полимеризация 360
  триэтиловый эфир 184
Фосфорная кислота 359, 362, 371
  в составе нуклеиновых кислот 466, 481
  диметиловый эфир 369
Фруктоза 420
  в полисахаридах 453
  окисление 436, 437
  структура 423
  фуранозные формы 427
Фруктозо-1,6-дифосфат 63
  расщепление 63, 74, 75
  ретроальдольная конденсация 75
Фруктозо-6-фосфат, образование 63, 64
Фталевая кислота, деградация 134
Фталевый ангидрид
  получение 134, 142
  реакция с аммиаком 210
Фталимид
  алкилирование 211
  получение 210
N-Фталимидомалоновый эфир 390
о-Фторсульфонилбензолсульфонилхлорид, спектр ИК 356—357
Фторуксусная кислота, кислотность 108
L-Фукоза (6-дезокси-L-галактоза) 353, 454
L-Фукозиллактоза в олигосахаридах 453
Фумаровая кислота 133
  в цикле Кребса 188
  получение 190, 396
α-Фуранкарбоновая кислота 102
Фуранозиды 430, 450
Фуроин, получение 76
Фурфурол, бензоиновая конденсация 76

Химиотерапия 243
Химический обмен в ЯМР 565
Химический сдвиг 541 и сл., 548, 579
в ЯМР ^{13}C 576
метильных групп 547, 548
ненасыщенных групп 547
относительный 541
Хингидрон 308, 319
Хинин 234
Хинолин 203, 249
получение 218
физические свойства 204
Хинометид 305, 319
Хиноны
в биохимии 307 и сл.
восстановление 308
как кетоны 309
Хинуклидин 235
Хитин 462-463
Хлораль 8
растворимость в воде 16
Хлоральгидрат 16
п-Хлоранилин 202, 204
м-Хлоранилин, реакция Зандмейера 269
Хлорацетилхлорид, восстановление 143
2-Хлорбензальдегид, спектр ИК 85
п-Хлорбензойная кислота 102
кислотность 108
Хлорбензол, реакция с аммиаком 276
Хлор-*п*-бензохинон
получение 309
реакция с соляной кислотой 309
Хлоргидрохинон, окисление 309
Хлормасляная кислота 108
2-Хлор-2-метилпропаналь, получение 65
2-Хлор-2-метилциклогексанон, дехлорирование 66
м-Хлорнадбензойная кислота 103
1-Хлор-2-нитробензол, масс-спектр 526
3-Хлор-3-(*п*-нитрофенил)пропановая кислота 102
3-Хлор-4-оксипентан, получение 65
3-Хлорпропаналь, получение 40
м-Хлорпропилбензол, синтез 271
Хлоруксусная кислота, кислотность 108
β-Хлорфенетол, спектр ЯМР 562
β-(*п*-Хлорфенил)пропионовая кислота 102
Хлорциклогексан, спектр ЯМР 565
α-Хлорциклогексанкарбоновая кислота, получение 166
2-Хлорэтанол, получение 143
Холеста-4-диен-3-он, спектр УФ 520
Хондроитин 463
Хроматография аминокислот 388
Хромофоры 518 и сл., 531
азометиновые 518
аминовые 518
альдегидные 520
ароматические 520
ацетиленовые 518
дисульфидные 518
иодидные 518, 520
карбоксильные 518, 521
карбонильные 76, 77, 84, 518
кетонные 520
нитронные 518
оптически активные 79, 80
сопряженных связей 520
фенильные 518
цианидные 518

Цвиттер-ионы 375, 386, 413
Целлобиоза в дисахаридах 456, 457
Целлюлоза 21, 22, 420, 461—462, 464
Церотиновая кислота 103
Циангидрины 45
в природе 25
получение 24, 25
устойчивость 25
Циануксусной кислоты амид 125
2-Цианциклопентанон, получение 375
Цикл Кребса 187 и сл.
1,3-Циклобутандион 7
енолизация 61
Циклобутанон, спектр ИК 86
Циклогексан
растворитель для УФ-спектроскопии 518
спектр ЯМР 565, 573—574
Циклогексанкарбоксальдегид 8
Циклогексанкарбоновая кислота 8
реакция с хлором 166
1,2-Циклогександион, енолизация 59, 60
1,3-Циклогександион, алкилирование 69
Циклогексанол 33
анализ 513 и сл.
получение 293
спектры ИК 513
Циклогексанон
альдольная конденсация 67
восстановление 42
енолизация 59
получение циангидрина из 25
получение 42, 131
правило октантов 81
реакции 33, 34
спектр ИК 86, 508
— УФ 76
Циклогексиламин, физические свойства 204
Циклогексилиденуксусная кислота, этиловый эфир 185
Циклогексилметаналь 7
Циклогептанон 25
Циклодегидратация дикарбоновых кислот 134
Циклопентанон 25
спектр ИК 86
Циклопентен, реакция с бораном 14, 15
Циклопропанкарбоксальдегид 11
Циклопропанкарбоновая кислота, получение 62
Циклопропанон, спектр ИК 86
Циклопропан
спектр ИК 531
цианистый, восстановление 11
Циклопропилбромид, спектр ЯМР 584
Циклопропилметиламид 11
Цистеин 383, 384
Цистин 383, 384
Цитидин 474
в ДНК 485
Цитозин 469, 474, 481
получение 477
Цитохромы 195

Частоты групповые 504

Шиффа основания 28, 43, 224

Щавелевая кислота 133
Щавелевоуксусная кислота
  в цикле Кребса 188
  получение 397
Щавелевоянтарная кислота
  в цикле Кребса 188
  декарбоксилирование 190

Эвгенол 324
Эйкозановая кислота, производные 191
Эйкозапентаеновая кислота 192
Эйкозатетраеновая кислота 192
Эйкозатриеновая кислота 191
Экзоскелет 464
Электролиз Кольбе 132
Электронные переходы 516, 517
Электрофильное присоединение 6, 39, 40
Электрофорез 387, 414
Элиминирование
  по Гофману 246
  — Коупу 228, 244
Эмиссия 516, 531
Энантовая кислота 103
Эпиандростерон, получение 179, 180
Эпимеры 429 и сл., 450
Эписульфиды
  реакция Гриньяра 339
  получение 339
Эпихлоргидрин в синтезе эпоксидных смол 306
Эпоксидные смолы 305
1,2-Эпокси-2-фенилбутан, спектр ЯМР 584
D-Эритроза 422
D-Эритрулоза 423
Этаналь 7
1,2-Этандитиол, получение 337
Этанол
  растворитель для УФ-спектроскопии 518
  получение 35, 63, 143
Этерификация по Фишеру 114
Этиламин, реакция с ацетальдегидом 28
N-Этиланилин, спектр ЯМР 240
о-Этиланилин, спектр ЯМР 240
N-Этилацетамид, спектр ЯМР 241
Этилацетат
  гидролиз 120
  конденсация Кляйзена 169, 172
  получение 114, 121
Этилбензоат
  восстановление 36, 143
  конденсация с этилпропионатом 172
Этилбензол, спектр ЯМР 89
2-Этил-2,4-диметил-1,3-дитиолан, получение 346
Этил-2,4-дифенил-3-оксобутаноат, получение 170, 171
Этилдихлорацетат, спектр ЯМР 569
Этиленгликоль
  реакция с терефталевой кислотой 135
  — — уксусным альдегидом 20
Этиленкарбонат, конденсация с метилпропионатом 172
Этилиденэтиламин, получение 28
2-Этилизовалериановый альдегид, спектр ИК 84
Этилиодид, спектр ЯМР 552
Этилмалоновая кислота, спектр ЯМР 553
Этил-(1-метилбутил)малоновая кислота, диэтиловый эфир 468
Этил-2-метил-3-фенил-3-оксопропаноат, получение 172
Этилметилфенилфосфин, получение 366
Этил-3-окси-2-метил-3-(4-метилфенил)пропионат, получение 182
Этилпропионат, конденсация с этилбензоатом 172
Этил-*п*-толилсульфид, спектр ЯМР 377, 378
Этил-*п*-толилсульфоксид, спектр ЯМР 358, 377, 378
Этил-*п*-толилсульфон, спектр ЯМР 377, 378
Этилфенилкетон
  восстановление 37
  получение 12
Этилфенилмалоновой кислоты диэтиловый эфир 466—468
Этил-N-фенилуретан 105
Этилхлорацетат, спектр ЯМР 569
Этилхлорформиат в синтезе глицилаланина 405
N-Этилэтанамин 202
Этил-2-этил-2-метил-3-оксобутаноат, получение 176
β-Этокси-N-карбэтоксиакриламид, конденсация с 2,3,5-три-О-бензоил-β,D-рибозиламином 477
Эффект
  индукционный 544
  — константы 547, 548
  Коттона 78—81
  экранирования 541

Яблочная кислота
  в цикле Кребса 188
  окисление 190
  получение 190
Ядра анизохронные 577
  изохронные 577
Янтарная кислота 133
  в цикле Кребса 188
  дегидратация 134
  дегидрирование 190
  получение 190
Янтарный ангидрид, получение 134, 299

СОДЕРЖАНИЕ

17. Методы получения и некоторые простые реакции присоединения альдегидов и кетонов 5

17.1. Введение 5
17.2. Номенклатура 7
17.3. Методы получения альдегидов и кетонов 9
17.4. Реакции нуклеофильного присоединения 15
17.5. Реакции присоединения — отщепления 27
17.6. Стереохимия восстановления карбонильных соединений в спирты 32
17.7. Восстановление карбонильной группы в метиленовую группу 36
17.8. Реакции диспропорционирования 38
17.9. Присоединение по сопряженным связям 39

Основные термины 43
Задачи 45

18. Альдегиды и кетоны — их карбанионы и спектры 53

18.1. Введение 53
18.2. Образование енолов и енолят-ионов 53
18.3. Галоформная реакция 61
18.4. Енолизация в биологических системах 63
18.5. α-Галогенкарбонильные соединения 64
18.6. Алкилирование карбонильных соединений 67
18.7. Альдольная конденсация 69
18.8. Бензоиновая конденсация 75
18.9. Ультрафиолетовые спектры кетонов 76
18.10. Дисперсия оптического вращения 78
18.11. Инфракрасные спектры 83
18.12. Спектры ядерного магнитного резонанса 88

Основные термины 89
Задачи 91

19. Карбоновые кислоты и их производные 101

19.1. Введение 101
19.2. Номенклатура 102
19.3. Образование водородных связей и кислотность 105
19.4. Методы получения карбоновых кислот 110
19.5. Образование сложных эфиров 114
19.6. Гидролиз сложных эфиров и переэтерификация 117
19.7. Образование и гидролиз амидов 123
19.8. Образование галогенангидридов и ангидридов кислот . . 129
19.9. Реакции декарбоксилирования 130
19.10. Дикарбоновые кислоты 133
19.11. Биологическая роль сложных эфиров 135
19.12. Полимерные сложные эфиры и амиды 139

19.13. Восстановление карбоновых кислот и их производных . . . 143
19.14. Спектральные свойства карбоновых кислот и их производных 144

Основные термины 152
Задачи 154

20. Синтез углерод-углеродных связей при помощи сложных эфиров и других производных карбоновых кислот 165

20.1. Введение. 165
20.2. Синтез α-галогензамещенных кислот и сложных эфиров 166
20.3. Реакции конденсации, катализируемые основаниями,— синтез бифункциональных кислот и сложных эфиров 168
20.4. Реакции конденсации, катализируемые основаниями, — алкилирование 175
20.5. Реакция Михаэля 178
20.6. Реакция Реформатского 181
20.7. Реакция Виттига 183
20.8. Ацилоиновая конденсация 185
20.9. Цикл Кребса 186
20.10. Простагландины 191

Основные термины 194
Задачи 196

21. АМИНЫ 201

21.1. Введение 201
21.2. Номенклатура 201
21.3. Некоторые свойства аминов 204
21.4. Методы получения аминов 209
21.5. Методы получения гетероциклических аминов 215
21.6. Реакции аминов 220
21.7. Алкалоиды. 230
21.8. Химическая идентификация аминов 235
21.9. Спектральные характеристики аминов 237
Основные термины 242
Задачи. 244

22. АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ АЗОТА 258

22.1. Введение 258
22.2. Восстановление нитробензола 258
22.3. Диазотирование и соли диазония 266
22.4. Нуклеофильное замещение в ароматическом ряду 273
22.5. Дегидробензол 276

Основные термины. 279
Задачи 280

23. ФЕНОЛЫ И ХИНОНЫ 284

23.1. Введение. 284

Фенолы 285

23.2. Свойства фенолов 285
23.3. Методы получения фенолов 287

23.4. Реакции фенолов 290
23.5. Многоатомные фенолы 302
23.6. Смолы на основе фенола 304

Хиноны 307
23.7. Методы получения хинонов 307
23.8. Восстановление хинонов — хиноны как окислители . . . 308
23.9. Хиноны как ненасыщенные кетоны 309
23.10. Кофермент Q (убихинон) 311
23.11. Общая характеристика фенолов и хинонов 313
Основные термины 318
Задачи 319

24. ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ И ФОСФОРА 326
24.1. Введение 326

Соединения серы 326
24.2. Функциональные группы, содержащие серу 326
24.3. Образование связей в органических соединениях серы . . 331
24.4. Методы получения и реакции — общий обзор 335
24.5. Химия некоторых органических соединений серы 345
24.6. Стереохимия сераорганических соединений 350
24.7. Сульфамидные препараты 353
24.8. Спектральные свойства органических соединений серы . . 355

Соединения фосфора 359
24.9. Органические соединения фосфора 359
24.10. Реакционная способность, образование связей и структура 362
24.11. Методы получения простых фосфинов 364
24.12. Реакции соединений фосфора 366
24.13. Биохимия фосфора 370
Основные термины 374
Задачи 375

25. АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ 382
25.1. Введение 382
25.2. Номенклатура 382
25.3. Стереохимия 384
25.4. Кислотно-основные свойства 386
25.5. Синтез рацемических аминокислот in vitro 389
25.6. Реакции аминокислот in vitro 393
25.7. Реакции аминокислот in vivo 396
25.8. Пептиды 399
25.9. Структура белков 407
Основные термины 412
Задачи 414

26.А. УГЛЕВОДЫ — МОНОСАХАРИДЫ 420
26.А.1. Введение 420
26.А.2. Классификация и номенклатура моносахаридов 420
26.А.3. Циклическая структура моносахаридов 424
26.А.4. Гликозиды 430
26.А.5. Реакции моносахаридов 433

26.А.6. Синтез и деградация моносахаридов 442
26.А.7. Доказательство структуры D-(+)-глюкозы 444
Основные термины 447
Задачи 450

26.Б. ОЛИГОСАХАРИДЫ И ПОЛИСАХАРИДЫ 453
26.Б.1. Введение 453
26.Б.2. Дисахариды 454
26.Б.3. Полисахариды 459
26.Б.4. Аминосахара 462
Основные термины 463
Задачи 464

27. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ 466
27.1. Введение 466
27.2. Пиримидины и пурины 467
27.3. Нуклеозиды и нуклеотиды 473
27.4. Лабораторные синтезы нуклеозидов 475
27.5. Синтез нуклеотидов 479
27.6. Структура нуклеиновых кислот. 480
27.7. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и гены 483
27.8. Биосинтез белка 485
Основные термины 494
Задачи 495

28. ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ, УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ 497
28.1. Введение 497
28.2. Электромагнитный спектр 497
28.3. Инфракрасная спектроскопия — основные принципы . . . 500
28.4. Групповые частоты 504
28.5. Интерпретированные спектры 508
28.6. Применение инфракрасной спектроскопии 512
28.7. Аппаратура 514
28.8. Ультрафиолетовые спектры 515
28.9. Возбуждение и релаксация 516
28.10. Закон Бера — Бугера — Ламберта 517
28.11. Хромофоры 518
28.12. Применение УФ-спектроскопии 520
А. Констатация наличия и отсутствия функциональных групп 520
Б. Характер и степень сопряжения 521
В. Чистота образца 521
28.13. Масс-спектрометрия. Введение 522
28.14. Молекулярная масса и определение молекулярной формулы 523
28.15. Сера, азот и галогены 525
28.16. Масс-спектрометрический распад 526
28.17. О чем мы не сказали 529
Основные термины 529
Задачи 531

29. СПЕКТРОСКОПИЯ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА 537

29.1. Введение 537
29.2. Явление ядерного магнитного резонанса 537
29.3. Химический сдвиг 541
29.4. Химический сдвиг и стереохимия 548
29.5. Спин-спиновое взаимодействие 552
29.6. Еще раз о спектрах ЯМР и симметрии молекул 559
29.7. Обменные процессы 563
29.8. Интерпретированные спектры ЯМР 567
Изобутанол 567
Бензиловый спирт, фенилацетилен и анизол 567
Этилхлорацетат и этилдихлорацетат 569
19-Норпрогестерон 571
Валин 571
Ванилин 573
Циклогексан-d_{11} 573
Спектроскопия ЯМР углерода-13 (ЯМР ^{13}C) 575

Основные термины 577
Задачи 579

Литература 592
Ответы на некоторые задачи 601

Предметный указатель. 632